Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

REAGIBILITÄT DES BLUTDRUCKS AUF EXOGENES ANGIOTENSIN BEI VARIATION DER KOCHSALZZUFUHR UND DES BETA-REZEPTOR-TONUS AN NORMO- UND HYPERTENSIVEN WISTARRATTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Eckhard Peter Kromer
aus Reutlingen

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0007

Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

REAGIBILITÄT DES BLUTDRUCKS AUF EXOGENES ANGIOTENSIN BEI VARIATION DER KOCHSALZZUFUHR UND DES BETA-REZEPTOR-TONUS AN NORMO- UND HYPERTENSIVEN WISTARRATTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Eckhard Peter Kromer
aus Reutlingen

1980

Dekan:	Professor Dr. G. Rassner
1. Berichterstatter:	Privat-Dozent Dr. G. Liebau
	(Professor Dr. K. Kochsiek)
2. Berichterstatter:	Privat-Dozent Dr.W. Seybold-Epting

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	
1.1. Historischer Überblick	1
1.2. Das Renin-Angiotensin-System	1
1.3. Beeinflussung des Sympathikotonus durch Pharmaka	5
1.4. Fragestellung	8
2. Material und Methoden	
2.1. Versuchstiere	9
2.2. Plethysmographische Blutdruckmessung	9
2.3. Natriumausscheidung	9
2.4. Prämedikation	10
2.5. Narkose	10
2.6. Dosis-Wirkungs-Kurve für intravenöses Angiotensinamid	10
2.7. Bestimmung der Plasma-Renin-Konzentration	12
2.8. Statistische Auswertung	13
3. Ergebnisse	
3.1. Natriumausscheidung	14
3.2. Normotensive Tiere	14
3.3. Hypertensive Tiere	21
3.4. Vergleich der normo- und hypertensiven Tiere	27
4. Diskussion der Methoden	30
5. Diskussion der Ergebnisse	
5.1. Normotensive Tiere	32
5.2. Hypertensive Tiere	33
5.3. Vergleich der normo- und hypertensiven Tiere	35
5.4. Schlußbetrachtung	37

Seite

6. Zusammenfassung 39

7. Anhang
   7.1. Mittelwerte der Gruppen A-K I
   7.2. Literaturverzeichnis VII

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick

Im Jahr 1898 entdeckten TIGERSTEDT und BERGMANN eine schon in sehr geringen Mengen blutdrucksteigernde Substanz als normalen Bestandteil von Kaninchennieren, der sie den Namen "Renin" gaben. Gleichzeitig diskutierten sie die Beteiligung des Renin an der Entstehung der Hypertrophie der linken Herzkammer bei verschiedenen Nierenerkrankungen (113).
PAGE und HELMER und BRAUN-MENENDEZ beschrieben 1940 unabhängig voneinander den Enzymcharakter des Renin, das aus einem im Plasma vorkommenden Globulin das blutdrucksteigernde Angiotonin (83) bzw. Hypertensin (11) abspaltet. Nachdem man entdeckt hatte, daß es sich um dieselbe Substanz handelte, einigte man sich 1957 auf die Bezeichnung Angiotensin (12). Die Isolierung des Renin aus Schweinenieren und die Aufklärung seiner Aminosäuresequenz gelang 1977 erstmals INAGAMI und MURAKAMI (56).

1.2. Das Renin-Angiotensin-System (RAS)

1.2.1. Renin und die Regulation seiner Freisetzung

Renin ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 35.000-40.000 Daltons. Es wird von den iuxtaglomerulären Zellen der Niere synthetisiert und dort in Granula gespeichert (24,32,47,103). Verschiedene Mechanismen greifen in die Regulation seiner Freisetzung ein (Tab.1).
Nach seiner Liberation setzt Renin lokal und systemisch eine Kette von enzymatischen Reaktionen in Gang, die in Abb.1 dargestellt sind.
Renin wird außer in der Niere auch in vielen anderen Geweben gebildet (52,90). Besondere Bedeutung kommt hierbei dem Gehirn-Isorenin-Angiotensin-System zu (44,98).

1.2.2. Kardiovaskuläre Wirkungen von Angiotensin II (AII)

Am Versuchstier mit intakten Baro-Reflexen verursacht die systemische Applikation von AII eine reflektorische

Tabelle 1: Mechanismen, die die Renin-Liberation erhöhen (modifiziert nach 91)

MECHANISMUS	BEISPIEL
Sympathikus-Stimulation	direkt
	erniedrigter Blutdruck
	erniedrigtes Blutvolumen
	Vasodilatatoren
Beta-Rezeptor-Stimulation	Isoprenalin
	Noradrenalin (niedrige Dosierung)
	Adrenalin
Natrium-Verarmung	Diät
	Verlust über Haut
	Diuretika
	Adrenalektomie
unklare Mechanismen	Prostaglandine
	Calcium-Efflux aus der iuxtaglomerulären Zelle

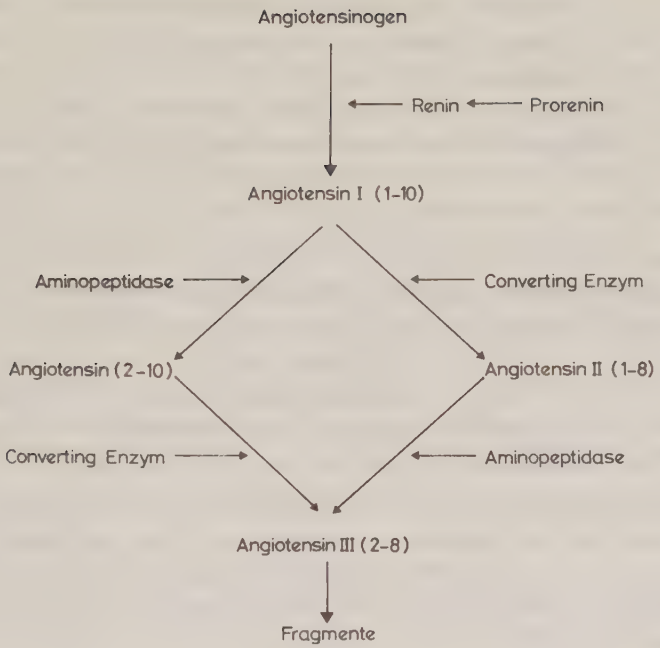

Abb.1: Schematische Darstellung des RAS (117)

Bradykardie (84).
Wird ein Schenkel dieses Regelmechanismus unterbrochen (Vagolyse oder -tomie, Barbituratnarkose), bewirkt AII eine Zunahme der Herzfrequenz. Als Ursachen dafür kommen in Frage:
a) durch AII freigesetzte Nebennierenkatecholamine (8,86),
b) ein durch Reizung peripherer autonomer Ganglien erhöhter Sympathikotonus am Herzen (2,35),
c) eine Erhöhung des zentralen Sympathikotonus (61),
d) eine Erhöhung der Noradrenalinkonzentration im synaptischen Spalt durch direkte Einwirkung von AII auf die sympathischen Nervenendingungen am Sinusknoten (63,64).

PAGE und OLMSTEDT fanden 1961 an wachen Hunden eine Reduktion des Herzzeitvolumens (HZV) nach intravenöser Infusion von AII. Dieser Befund wurde von vielen Autoren bestätigt (36, 41,81,85).
Diese Reduktion des HZV wird einerseits auf die Reflexbradykardie (14,26), andererseits auf eine Abnahme des Schlagvolumens (SV) zurückgeführt (59,78).

Der nach systemischer AII-Applikation beobachtbare Anstieg des zentralen und peripheren Venendrucks wird von GROSS und BOCK als direkter AII-Effekt interpretiert, während ROSE und DE PASQUALE einen neuralen Reflexmechanismus als Ursache sehen (20,50,89,101).

Im arteriellen Gefäßbereich wirkt AII hauptsächlich auf die prä- und postkappilären Widerstandsgefäße (57). Dabei weisen die einzelnen Gefäßbezirke aufgrund ihrer spezifischen Rezeptordichte eine unterschiedlich ausgeprägte Vasokonstriktion auf (57).

Die pressorische Wirkung einer AII-Dosis ist dabei von verschiedenen Faktoren abhängig:
a) Eine erhöhte Aktivität des endogenen RAS verringert den pressorischen Effekt von exogenem AII u.u. . So finden verschiedene Autoren eine gesteigerte Sensibilität gegenüber AII nach Nephrektomie und Kochsalzbeladung, während eine verringerte Sensibilität nach Kochsalzverarmung und bei bestehender renovaskulärer und Desoxycorticosteron-

induzierter Hypertonie beschrieben wird (5,71,102,105,108).

b) Die Ansprechbarkeit des Gefäßsystems auf pressorische Reize hängt grundsätzlich auch vom Wasser- und Elektrolytgehalt der Gefäß und der jeweiligen Gefäßgeometrie ab (10, 38,39,104,115).

AII depolarisiert die Membran der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks; der dadurch bedingte Calcium-Influx führt zu einer Freisetzung von Katecholaminen (30,96,100). Ihre Bedeutung für den Blutdruckanstieg nach AII-Applikation ist allerdings gering (107).

1.2.3. Tachyphylaxie nach AII-Applikation

Während der Infusion oder nach der Injektion einer hohen Einzeldosis von AII beobachtet man eine Verminderung der Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane (9,49,84,85).
Als mögliche Ursachen dafür kommen in Frage:

a) eine Absättigung der AII-Rezeptoren, möglicherweise durch die Bindung des Histidins in Position 6 von AII an eine anionische Bindungsstelle nahe des AII-Rezeptorproteins (42,87),
b) die lokale Angiotensinase-Aktivität (62,76) und
c) eine Änderung der Affinität des AII-Rezeptors (76,77).

1.3. Beeinflußung des Sympathikotonus durch Pharmaka

Die Existenz von Rezeptoren wurde ursprünglich von LANGLEY gefordert (66). Die Weiterentwicklung der Rezeptortheorie geht dann vor allem auf EHRLICH und DALE zurück (25,33). AHLQUIST postulierte 1948 Alpha- und Beta-Rezeptoren für das sympathische Nervensystem (1). Die Unterteilung in Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren erfolgte durch LANDS et al. (65).

Orciprenalin (1-(3,5-Dihydroxyphenyl-)-2-isopropylaminoäthanol) stimuliert Beta-1 und Beta-2-Rezeptoren.Seine Wirkung auf Beta-2-Rezeptoren soll geringfügig stärker ausgeprägt sein als die des Isoprenalin, das die zweite Hydroxylgruppe am Phenylrest in Position 4 statt Position 3 hat ; prinzipiell kann man die Wirkung beider Pharmaka weitgehend

gleichsetzen (34,48). Die Pharmakokinetik nach i.v.-Injektion weist dabei einen zweiphasigen Abfall der Plasmakonzentration auf, dabei wird die Halbwertszeit der ersten, schnellen Phase mit 48 Minuten angegeben (27).

Propranolol (1-Isopropylamino-3(1-naphtoxy)-propan-2-ol) hemmt gleichermaßen Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren kompetitiv und weist dabei keine sympathomimetische Eigenwirkung auf (48). Seine Plasmahalbwertszeit nach intramuskulärer Injektion beträgt bei der Ratte 78 Minuten (40).

1.3.1. Wirkungen des Orciprenalin auf Kreislaufparameter

Bei akuter Gabe stimuliert Orciprenalin kardiale Beta-1- Rezeptoren. Dies führt zu:

a) einer positiv chronotropen Wirkung am Sinusknoten,
b) einer positiv inotropen Wirkung am Myokard und
c) einer Zunahme des HZV über ein gesteigertes Schlagvolumen und die gesteigerte Herzfrequenz (4,22,34,43).

Die Reizung vasaler Adrenorezeptoren führt durch Dilatation der muskulären Gefäße (Beta-2-Rezeptoren) zu einer Abnahme des totalen peripheren Widerstandes (3,4,22).

Als Resultat der beschriebenen Effekte kann man

a) eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks,
b) eine Erniedrigung des diastolischen Blutdrucks und
c) eine Abnahme des arteriellen Mitteldrucks beobachten (3, 4,22,34).

Die Abnahme des arteriellen Mitteldrucks führt über Stimulation der Barorezeptoren zu einer zusätzlichen, reflektorischen Steigerung der Herzfrequenz (13).

Aufgrund seiner dem Isoprenalin fast identischen Struktur führt es durch die Reizung des iuxtaglomerulären Beta-Rezeptors zu einer Steigerung der Renin-Sekretion (18,48).

1.3.2. Wirkungen des Propranolol auf Kreislaufparameter

Propranolol verdrängt endogene Katecholamine von den Beta-1-Rezeptoren des Herzens. Dadurch kommt es in Abhängigkeit vom vorherrschenden Sympathikotonus bei akuter Gabe zu :

a) einem Abfall der Herzfrequenz (23,46,53,80,120),
b) einer Abnahme der Kontraktilität - die membranstabilisierende Wirkung scheint für die negative Inotropie von untergeordneter Bedeutung zu sein - (7,37,60,69,80) und
c) einer Abnahme des HZV aufgrund der negativen Chronotropie und des gleichzeitig herabgesetzten Schlagvolumens (46, 53,80).

Die über die Beta-2-Rezeptoren vermittelte Vasodilatation in den Widerstandsgefäßen wird gemindert, es kommt daher zu einem deutlichen Anstieg des totalen peripheren Widerstandes (46, 52,97). Ein additiver konstriktorischer Effekt kommt möglicherweise über eine gegenregulatorische Aktivierung von Alpha-Rezeptoren hinzu (20,52,110).

Als Resultat dieser Einzeleffekte sieht man beim Menschen und beim Rhesus-Affen nach einmaliger Propranolol-Gabe keine Veränderung des arteriellen Mitteldrucks (88,110,116).

Im Gegensatz dazu fanden YAMAMOTO und PETERS-HAEFELI einen deutlichen Anstieg des arteriellen Mitteldrucks nach Propranolol-Injektion bei Ratten (93,120,121,122).

Die Blockade der Renin-Sekretion durch Propranolol kann als gesichert betrachtet werden (17,21,29,40,58).

Die Frage, ob hierbei cyclo-Adenosinmonophosphat die Rolle des"second messenger" spielt, läßt sich derzeitig nicht endgültig beantworten; auch neuere Experimente konnten das Problem, ob c-AMP, Veränderungen im intrazellulären Calciumgehalt oder das Zusammenspiel beider für die Renin-Liberation nach Reizung der Beta-Rezeptoren verantwortlich ist, nicht klären (55).

1.4. Fragestellung

Es bestehen enge Wechselbeziehungen zwischen dem Natrium- und Wasserhaushalt, dem RAS und dem vegetativen Nervensystem bei der Aufrechterhaltung des Blutdrucks (6,16,28,54,106). Um die Rolle des RAS weiter abzuklären, wurde die Blutdruckreagibilität auf exogenes Angiotensin unter verschiedenen experimentellen Bedingungen an narkotisierten Wistarratten untersucht.

Es sollte geprüft werden, ob der pressorische Effekt von Angiotensin direkt von der Höhe der Plasma-Renin-Konzentration (PRC) abhängt oder nur indirekt, indem die PRC als Parameter des betaadrenergen Tonus betrachtet wird. Außerdem sollte untersucht werden, ob eine bestehende Hypertonie mit morphologischen Veränderungen an Herz und Kreislauforganen einen zusätzlichen Einfluß ausübt.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere

Die Versuche wurden an männlichen Albinoratten vom Wistartyp (Versuchstierzucht IVANOVAS / Kissleg im Allgäu) durchgeführt.

Bei 48 Tieren wurde eine Goldblatt-Typ-2-Hypertonie induziert. Dazu wurde in Äthernarkose die linke Nierenarterie direkt nach ihrem Abgang aus der Bauchaorta mit einem 0.2 mm weiten Silberclip gedrosselt (92,119). Zuvor wurde das perivaskuläre Bindegewebe, die Nervengeflechte der Nierenarterie und die Nierenvene stumpf abpräpariert.

Alle Tiere hatten freien Zugang zu einer natriumarmen Diät (C 1036 / Fa. ALTROMIN in Lage).
24 Tieren mit einer Nierenarteriendrossel und 36 normotensiven Tieren wurde zweifach demineralisiertes Wasser mit einem Zusatz von 9 Gramm NaCl / Liter, zwei entsprechenden, gleichgroßen Kollektiven wurde zweifach demineralisiertes Wasser ohne Zusatz angeboten.
Zu Beginn der Diät hatten alle Tiere ein Körpergewicht von 145 - 155 Gramm. Die normotensiven Tiere wurden mindestens 21 Tage, die hypertensiven Tiere mindestens 42 Tage der unterschiedlichen Diät ausgesetzt.

2.2. Plethysmographische Blutdruckmessung

Der systolische Blutdruck wurde in leichter Äthernarkose mittels Schwanzplethysmographie unblutig gemessen (19). Die Messung erfolgte bei den Tieren unmittelbar vor sowie 14 und 28 Tage nach Applikation der Nierenarteriendrossel.

2.3. Natriumausscheidung

Die 24 h -Na-Exkretion wurde von je 6 salzarm bzw. salzreich ernährten Tieren bestimmt. Dazu wurden die Tiere in Stoffwechselkäfigen gehalten. Nach einer dreitägigen Adaptationsperiode wurde am 4. Tag der Urin gesammelt. Die Natriumbestimmung erfolgte flammenphotometrisch.Die Messung wurde bei den normotensiven Tieren am 20. Diättag und bei den hypertensi-

ven Tieren am 40. Diättag durchgeführt.

2.4. Prämedikation

30 Minuten vor Versuchsbeginn wurde je 12 salzarm und je 12 salzreich ernährten Tieren 0.15 ml Laevulose 5% / 100 g K.G. (LAEVULOSE^{R}5%, Fa. PFRIMMER) in die Glutäalmuskulatur der linken Hüfte injiziert.
Je 12 salzarm und je 12 salzreich ernährte normotensive Tiere und je 12 salzarm und je 12 salzreich ernährte hypertensive Tiere erhielten 0.15 mg Orciprenalin / 100 g K.G. (ALUPENT^{R}, Fa. BOEHRINGER) oder 0.075 mg Propranolol / 100 g K.G. (DOCITON^{R}, Fa. ICI) ebenfalls 30 Minuten vor Versuchsbeginn intramuskulär injiziert.
Damit ergaben sich insgesamt 10 Gruppen (A-K) :

Gruppe A : Normotonie, salzreiche Diät, Laevulose
Gruppe B : Normotonie, salzarme Diät, Laevulose

Gruppe C : Normotonie, salzreiche Diät,Orciprenalin
Gruppe D : Normotonie, salzarme Diät, Orciprenalin
Gruppe E : Normotonie,salzreiche Diät,Propranolol
Gruppe F : Normotonie,salzarme Diät,Propranolol

Gruppe G : Hypertonie,salzreiche Diät,Orciprenalin
Gruppe H : Hypertonie, salzarme Diät, Orciprenalin
Gruppe I : Hypertonie, salzreiche Diät,Propranolol
Gruppe K : Hypertonie, salzarme Diät, Propranolol

2.5. Narkose

Es wurde täglich eine frische Thiobarbitursäure-Injektionslösung (Natriumsalz der 5-Äthyl-5-(1-methyl-propyl)-2- thiobarbitursäure; INAKTIN^{R}, Fa. BYK GULDEN) hergestellt. Die Narkose wurde mit 10 mg / 100 g K.G. durchgeführt. Sie setzte 5 - 10 Minuten nach intraperitonealer Injektion ein, eine Nachinjektion wurde in keinem Fall vorgenommen.

2.6. Dosis-Wirkungs-Kurve für intravenöses Angiotensinamid

Während des Versuches lagen die Tiere auf einer Heizplatte,

mit deren Hilfe die rektal gemessene Körpertemperatur auf 37^5 - 38^5 °Celsius gehalten wurde.

Von einem medianen Halsschnitt aus erfolgte die Präparartion der Trachea, nach Tracheotomie wurde eine Plastikkanüle eingelegt.
Nach einem Hautschnitt in der rechten Leiste wurden die Femoralgefäße dargestellt. Anschließend wurde ein Polyäthylenkatheter in die Arteria femoralis eingebracht und mit einer Druckmesseinheit verbunden (Statham P 23 Db). Der arterielle Druck wurde kontinuierlich aufgezeichnet (WATANABE MULTICORDER). Nach Umschaltung auf Momentandruckmessung konnte die Herzfrequenz bestimmt werden.
In die Vena femoralis wurden zwei Polyäthylenkatheter eingebracht. Der eine wurde 3,5 cm in der unteren Hohlvene vorgeschoben und diente der Bolus-Injektion von Angiotensinamid (HYPERTENSIN^R,Fa. CIBA-GEIGY),über den zweiten wurde fortlaufend mittels einer Infusionspumpe (Fa.BRAUN, Melsungen) Volumen substituiert. Die natriumreich ernährten Tiere erhielten 2 ml 0.9% NaCl-Lösung / h, die natriumarm ernährten Tiere erhielten 2 ml 5% Laevulose-Lösung / h.

Die Angiotensinamid-Lösungen wurden täglich frisch hergestellt. Für die Gruppen A,C,E,G und I (natriumreiche Diät) wurde 0.9% NaCl-Lösung, für die Gruppen B,D,F,H und K (natriumarme Diät) wurde 5% Laevulose-Lösung zur Herstellung der Injektions-Lösung verwendet. Um den pressorischen Volumeneffekt geringstmöglich zu halten, wurden zwei Konzentrationsstufen hergestellt. Die Boli 1 - 4 wurden in 4 ng Angiotensinamid / 100 g K.G. x 5 x 10^{-6} Liter, die Boli 5 - 9 in 64 ng Angiotensinamid / 100 g K.G. x 5 x 10^{-6} Liter starker Verdünnung appliziert. Die Injektion der Boli erfolgte mit einer modifizierten Mikrometerschraube, bei der ein Hub von 1 Mikrometer ein Volumen von 5 Mikrolitern förderte.

Alle Versuche wurden gemäß folgendem Protokoll durchgeführt.

Dabei wurde vor Injektion der Boli (a) und unmittelbar nach Erreichen des maximalen Blutdruckanstieges (b) jeweils der arterielle Mitteldruck und die Herzfrequenz aufgezeichnet.

ZEIT	PROTOKOLL
0'	Prämedikation
30'	Narkoseeinleitung
40'	Versuchsvorbereitung: Tracheostomie, Arteriae- und Venaesektio
50'	Beginn der Volumensubstitution (2 ml / h)
55'	Bestimmung von Blutdruck$_o$ (RR_o) und Herzfrequenz$_o$ (f_o), danach Blutentnahme für PRC_a
65'	Bolus 1 : 4 ng A / 100 g K.G.
70'	Bolus 2 : 8 ng A / 100 g K.G.
75'	Bolus 3 : 16 ng A / 100 g K.G.
80'	Bolus 4 : 32 ng A / 100 g K.G.
90'	Blutentnahme für PRC_b
100'	Bolus 5 : 64 ng A / 100 g K.G.
110'	Bolus 6 : 128 ng A / 100 g K.G.
120'	Bolus 7 : 256 ng A / 100 g K.G.
130'	Bolus 8 : 512 ng A / 100 g K.G.
140'	Bolus 9 : 1024 ng A / 100 g K.G.
150'	Blutentnahme für PRC_c, danach Entnahme von Herz und Nieren zur Gewichtsbestimmung

2.7. Bestimmung der Plasma-Renin-Konzentration (PRC)

0.5 ml Blut wurden arteriell abgenommen und in einer eisgekühlten, heparinisierten Mikroküvette aufgefangen. Nach Zentrifugation (1 Minute bei 12.000 Umdrehungen pro Minute) wurde das Plasma abpipettiert und sofort tiefgefroren (-20° C).

Eine befriedigende Reindarstellung des Reninmoleküls zur direkten radioimmunologischen Bestimmung ist derzeit noch nicht gelungen. Deshalb wird im Substratansatz durch die unbekannte Menge Renin der Plasmaprobe aus einem Überschuß an Substrat (Angiotensinogen) eine der Reninmenge proportionale Menge Angiotensin I gebildet (70). Das entstandene Angiotensin I wird im Radioimmunoassey gemessen (51).
Die Bestimmung erfolgte mittels des Reagenziensatzes der Fa. SCHWARZ/MANN, bezogen über die Fa. BECTON-DICKINSON & Co. "Plasma-Renin-Activity-Radio-Immuno-Assey-Kit (^{125}J)" .

Die Zählung der Radioaktivität wurde im Gamma-Counter (GAMMA-COUNTING-SYSTEM MR 1032) durchgeführt.
Die Dimension der so bestimmten PRC beträgt :
"ng Angiotensin I / ml Plasma x Stunde Inkubationszeit bei ph 7.4 = ng AI / ml x h " .

2.8. Statistische Auswertung

Im Folgenden werden jeweils der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung angegeben.
Die Nullhypothese wurde mit dem Zwei-Stichproben-t-Test für ungepaarte Stichproben geprüft. Die Wahrscheinlichkeit alpha für den Fehler 1. Art ist 0.05.
Die Korrelationsanalysen wurden durch die Berechnung des empirischen Korrelationskoeffizienten und der Regressionsgeraden erstellt. Sie wurden auf ihre Signifikanz gegen Null geprüft.

3. Ergebnisse

Die Mittelwerte der in den Gruppen A - K bestimmten Parameter sind in den Tabellen 2 - 7 des Anhangs dargestellt.
Von den insgesamt 9 Messpunkten der Dosis-Wirkungskurve wurden jeweils für die Boli 1 und 5 statistische Berechnungen durchgeführt, da der PRC_a-Wert dem Bolus 1 und der PRC_b-Wert dem Bolus 5 aufgrund des Versuchsprotokolls zugeordnet werden kann.

3.1. Natriumausscheidung

Das Erreichen eines neuen Natriumgleichgewichtes als Folge der unterschiedlichen Diät läßt sich anhand der signifikant unterschiedlichen 24 h - Na - Exkretion bei den normotensiven Tieren nach 20 Tagen und bei den hypertensiven Tieren nach 40 Tagen aufzeigen.

	Na-Exkretion / 24 h x 100 g K.G.	
salzarme Diät, Normotonie	166 ± 34 µval	
salzreiche Diät, Normotonie	748 ± 106 µval	(s.)
salzarme Diät, Hypertonie	97 ± 25 µval	
salzreiche Diät, Hypertonie	733 ± 168 µval	(s.)

3.2. Normotone Tiere (n = 71)

3.2.1. Prämedikation Laevulose : Gruppen A und B

Den spezifischen Einfluß der unterschiedlichen Kochsalzzufuhr auf die untersuchten Kreislaufparameter läßt der Vergleich der Gruppen A und B erkennen. So weisen die kochsalzverarmten Tiere der Gruppe B signifikant höhere PRC-Werte auf (Abb. 2). Der basale und der angiotensinstimulierte Blutdruck ist in beiden Gruppen nur unwesentlich different (Abb.3). Ein signifikanter Unterschied in der Herzfrequenz läßt sich ebensowenig finden (Tab.5,6).
Eine Abhängigkeit des stimulierten Blutdrucks (d.h. des Druckmaximums nach Injektion eines Angiotensinamid-Bolus) von dem

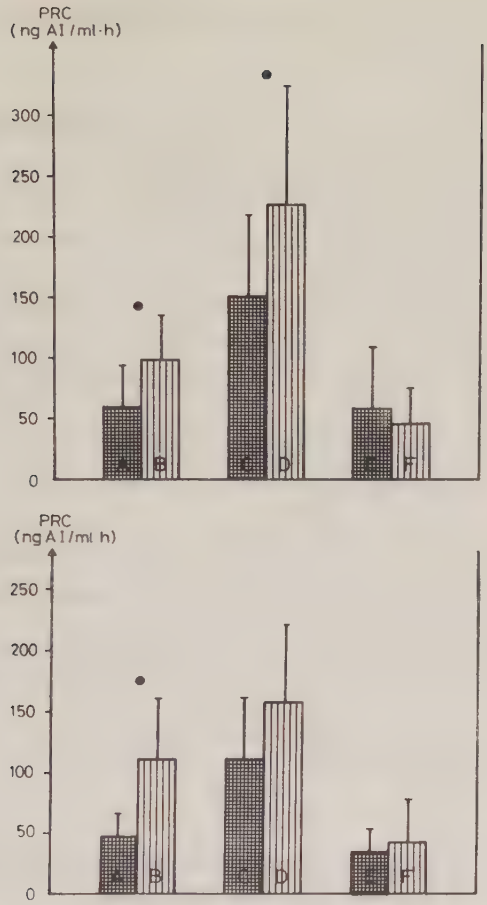

Abbildung 2: Mittelwerte der PRC vor Injektion von 4 ng AII/ 100 g K.G. (oberer Bildteil) bzw. 64 ng AII / 100 g K.G. (unterer Bildteil).
Im linken Bilddrittel sind jeweils die Ergebnisse der mit Laevulose (A,B) vorbehandelten, im mittleren die der mit Orciprenalin (C,D) und im rechten Drittel die Ergebnisse der mit Propranolol (E,F) vorbehandelten Tiere aufgezeigt.
Unterschiede zwischen salzarm (kariert schraffierte Säulen) und salzreich (längs schraffierte Säulen) ernährten Tieren, die statistisch signifikant sind, sind mit • ($2p < 0.02$) gekennzeichnet.

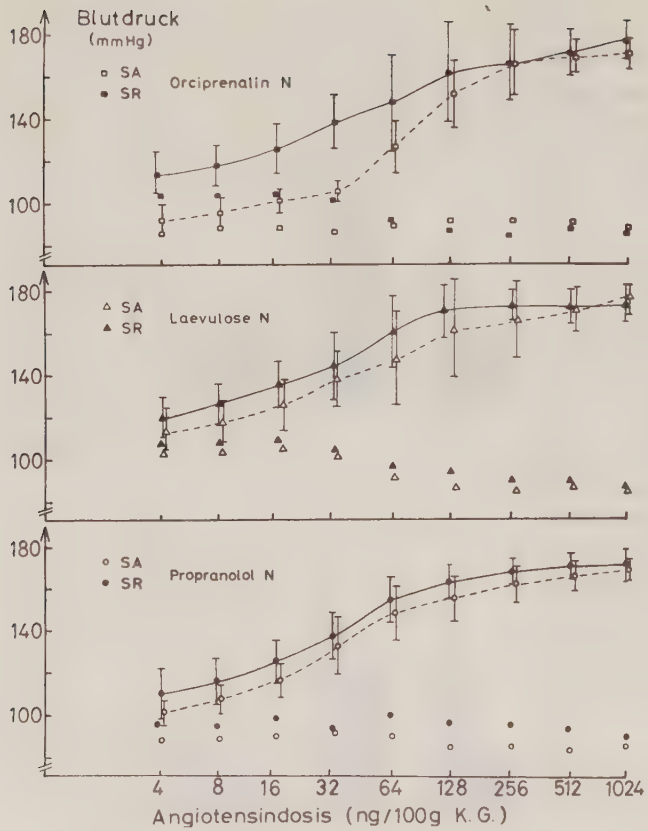

Abbildung 3: Mittelwerte der Ausgangsblutdrucke vor und der maximalen Blutdrucke nach Injektion aufsteigender Angiotensindosen (miteinander verbundene Werte) bei normotensiven Tieren der Gruppen A-F. Offene Symbole kennzeichnen salzarm ernährte Tiere, geschlossene Symbole salzreich ernährte Tiere. Im oberen Bildabschnitt sind die Ergebnisse der mit Orciprenalin, im mittleren die der mit Laevulose und im unteren Bildabschnitt die der mit Propranolol vorbehandelten Tiere aufgetragen.

entsprechenden PRC-Wert konnte nicht festgestellt werden (Abb.4).

3.2.2. Prämedikation Orciprenalin : Gruppen C und D

Die unter 3.3. beschriebenen spezifischen Effekte der unterschiedlichen Kochsalzzufuhr werden durch Orciprenalin nicht grundsätzlich verändert, zwei der untersuchten Parameter erfahren jedoch eine Änderung.
Die Herzfrequenz (Tab. 5,6) und die Blutdruckanstiege (Abb.5) unterscheiden sich in beiden Gruppen nur unwesentlich; auch finden sich bei den kochsalzbeladenen Tieren niedrigere PRC-Werte (Abb.2).
Dagegen weisen die salzverarmten Tiere insgesamt niedrigere basale und stimulierte Blutdruckwerte auf (Abb.3).

3.2.3. Prämedikation Propranolol: Gruppen E und F

Nach Prämedikation mit Proppranol weisen die salzarm ernährten Tiere geringfügig niedrigere basale und stimulierte Blutdruckwerte auf (Abb.3). Bezüglich der Herzfrequenzen (Tab. 5,6) und des Blutdruckanstiegs (Abb.5) findet sich wiederum kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen.
Die PRC-Werte der salzverarmten Tiere sind nur andeutungsweise höher (Abb.2).

3.2.4. Auswirkungen der unterschiedlichen Prämedikation bei gleicher Kochsalzzufuhr: Gruppen C,D,E und F

Die spezifischen Effekte des unterschiedlichen Beta-Rezeptor-Tonus als Folge einer differenten Prämedikation lassen sich durch den Vergleich der Gruppen C vs. E und D vs. F aufzeigen. Die basale Herzfrequenz ist bei den mit Orciprenalin vorbehandelten Tieren unabhängig von der Kochsalzzufuhr signifikant höher (Tab.5,6). Im Verlauf des Versuchs sinkt die Differenz von 130/min auf 35/min, jedoch ist insbesondere vor Injektion von 4 ng bzw. 64 ng Angiotensinamid /100 g K.G. ein hochsignifikanter Unterschied feststellbar (Abb.6).
Die basalen Blutdrucke unterscheiden sich weder bei den salz-

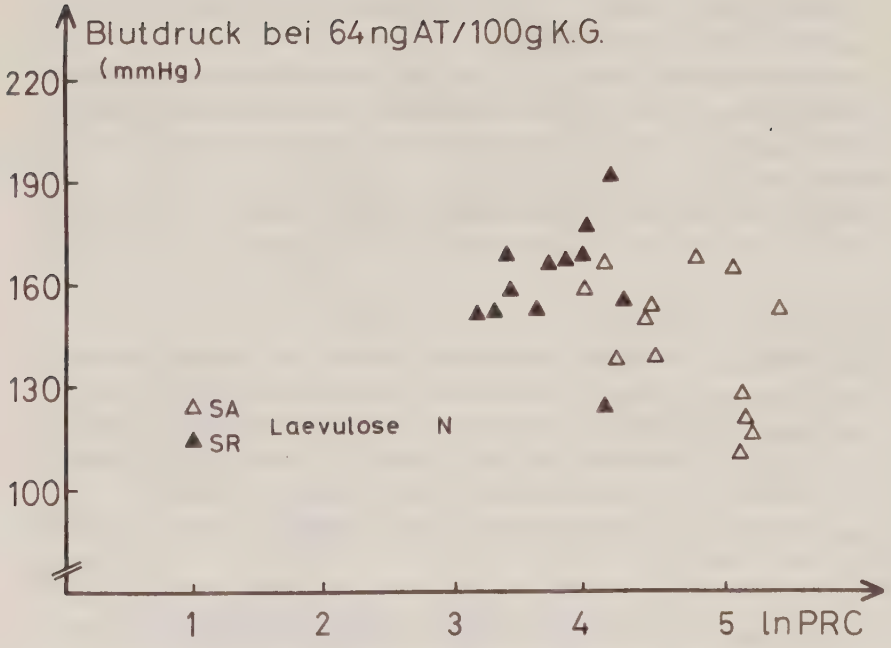

Abbildung 4: Beziehung zwischen ln PRC_b und maximalem Blutdruck nach Injektion von 64 ng AII / 100 g K.G. bei normotensiven mit Laevulose vorbehandelten Tieren (A,B).
Offene Symbole kennzeichnen salzarm, geschlossene salzreich ernährte Tiere.

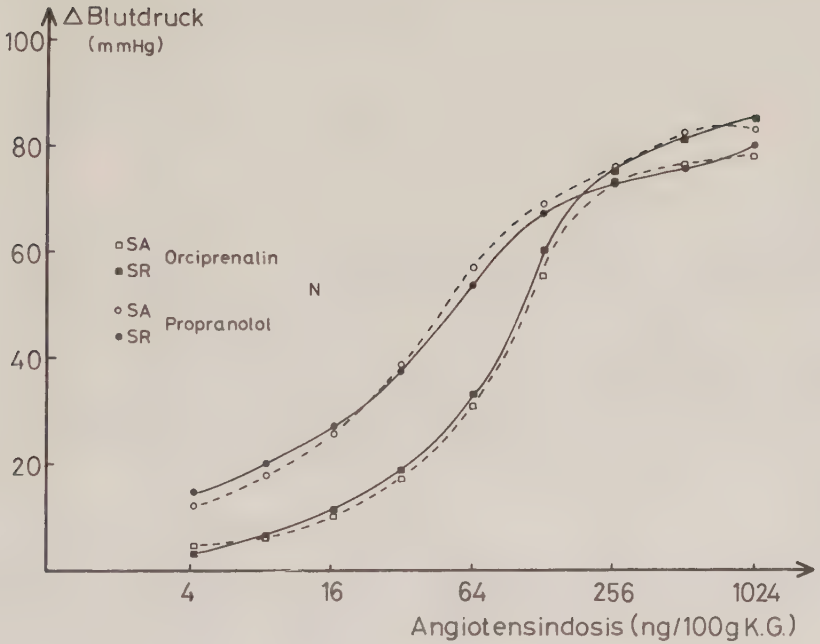

Abbildung 5: Differenz aus maximalem Blutdruck und Ausgangsdruck bei Injektion aufsteigender Angiotensindosen bei normotensiven Tieren.
Offene Symbole kennzeichnen salzarm, geschlossene salzreich ernährte Tiere.

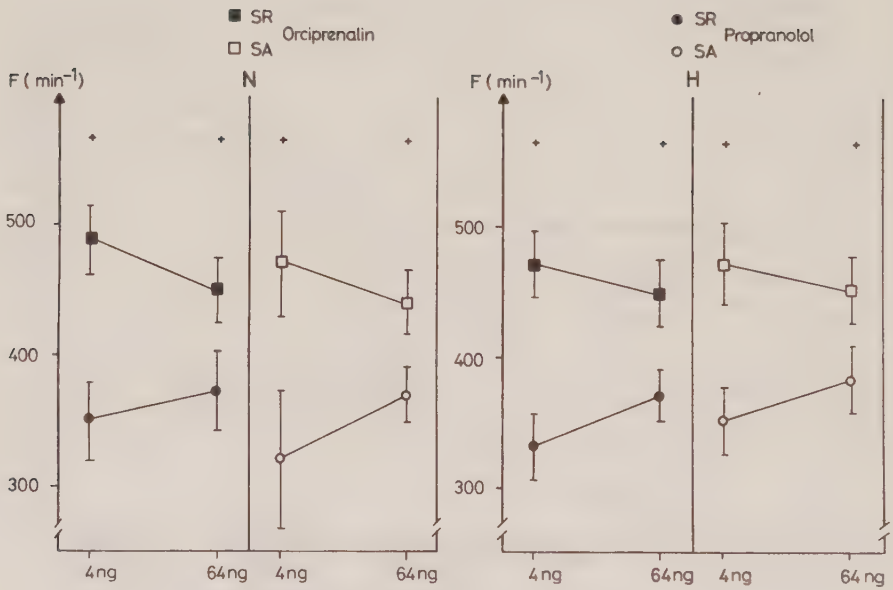

Abbildung 6: Mittelwerte der Herzfrequenzen vor Injektion von 4 und 64 ng AII / 100 g K.G. bei normotensiven Tieren (linke Bildhälfte) und bei hypertensiven Tieren (rechte Bildhälfte). Quadratische Symbole kennzeichnen mit Orciprenalin, kreisförmige Symbole mit Propranolol vorbehandelte Tiere.
Offene Symbole kennzeichnen salzarm, geschlossene salzreich ernährte Tiere.
Signifikante Unterschiede zwischen mit Orciprenalin und mit Propranolol vorbehandelten Tieren sind mit + ($2p < 0.001$) markiert.

arm ernährten (Gruppen D und F) noch bei den salzreich ernährten (Gruppen C und E) Tieren signifikant (Abb.3). Mit Propranolol vorbehandelte Tiere erreichen signifikant höhere Druckmaxima (Abb.3) und weisen signifikant größere Blutdruckanstiege auf (Abb.5). Lediglich im oberen Bereich der Dosis-Wirkungs-Kurve stellt man eine Angleichung fest. Die PRC-Werte sind unabhängig von der Kochsalzzufuhr bei den mit Orciprenalin vorbehandelten Tieren signifikant höher:

Gruppe C vs. E

PRC_a :	147 ± 73	/	59 ± 51	ng AI / ml x h	(s.)
PRC_b :	111 ± 70	/	34 ± 17	ng AI / ml x h	(s.)

Gruppe D vs. F

PRC_a :	224 ± 93	/	44 ± 29	ng AI / ml x h	(s.)
PRC_b :	156 ± 65	/	42 ± 37	ng AI / ml x h	(s.)

Für die Gruppen C,D,E und F findet sich eine hochsignifikante inverse Korrelation zwischen dem stimulierten Blutdruck und dem entsprechenden PRC-Wert (Abb.7) :

$y = -12.8 \ln x + 192$; $r = -0.7100$; $2\alpha < 0.001$.

3.3. Hypertone Tiere (n = 47)

3.3.1. Entwicklung der renovaskulären Hypertonie vom "One-Clip-Two-Kidney"-Modell

Die kochsalzarm ernährten Gruppen H und K entwickelten signifikant höhere Blutdruckwerte nach Applikation der Nierenarteriendrossel als die kochsalzreich ernährten Gruppen G und I.

	kochsalzarme Diät	kochsalzreiche Diät	
BD am 0.Tag	120.6 ± 4.5 mmHg	122.4 ± 5.1 mmHg	(ns.)
BD am14.Tag	153.9 ± 16.0 mmHg	150.3 ± 12.5 mmHg	(ns.)
BD am28.Tag	200.2 ± 26.6 mmHg	182.6 ± 26.8 mmHg	(s.)

(BD = schwanzplethysmographisch bestimmter systolischer Blutdruck)

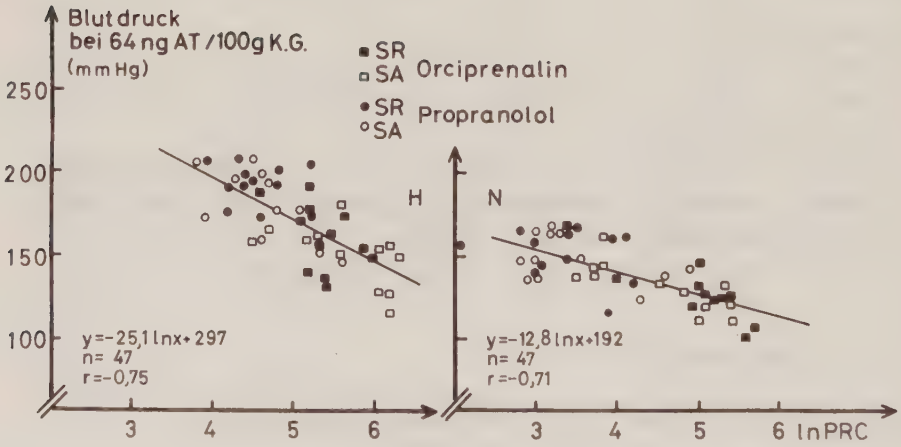

Abbildung 7: Beziehung zwischen ln PRC_b und maximalem Blutdruck nach Injektion von 64 ng AII / 100 g K.G. bei hypertensiven Tieren (linke Bildhälfte) und normotensiven Tieren (rechte Bildhälfte).
Offene Symbole kennzeichnen salzarm, geschlossene salzreich ernährte Tiere.

3.3.2. Prämedikation Orciprenalin: Gruppen G und H

Die salzarm ernährten Tiere der Gruppe H unterscheiden sich in ihrem basalen und stimulierten Blutdruck nicht signifikant von den kochsalzreich ernährten Tieren der Gruppe G (Abb.8). Auch bezüglich der Blutdruckanstiege findet man keine signifikanten Differenzen (Abb.9). Die Herzfrequenzen sind nicht signifikant unterschiedlich (Tab.5,6).
Die PRC_a-Werte der Gruppen G und H sind gleich groß, im PRC_b-Wert liegen jedoch die kochsalzverarmten Tiere der Gruppe H signifikant höher (Abb.10).

3.3.3. Prämedikation Propranolol: Gruppen I und K

Basaler und stimulierter Blutdruck bei den Tieren der Gruppen I und K unterscheiden sich nicht signifikant (Abb.8); in den Blutdruckanstiegen bestehen ebenfalls keine wesentlichen Differenzen (Abb.9).
Herzfrequenzen und PRC_a- und PRC_b-Werte sind nicht signifikant unterschiedlich (Tab. 5,6;Abb. 10).

3.3.4. Auswirkungen der unterschiedlichen Prämedikation bei gleicher Kochsalzzufuhr: Gruppen G,H,I und K

Wie bei den normotensiven Tieren der Gruppen C - F ist die basale Herzfrequenz bei den mit Orciprenalin vorbehandelten Tieren unabhängig von der Kochsalzzufuhr signifikant höher. Die Differenz sinkt im Verlauf des Versuchs von 130/min auf 20/min, ein hochsignifikanter Unterschied besteht jedoch vor Injektion von 4 ng bzw. 64 ng Angiotensinamid / 100 g K.G. (Abb.6).
Basale und stimulierte Blutdruckwerte liegen bei den mit Propranolol vorbehandelten Tieren der Gruppen I und K deutlich höher als bei den mit Orciprenalin vorbehandelten Tieren der Gruppen G und H (Abb.8).
Der Blutdruckanstieg ist nach Beta-Rezeptor-Blockade ebenfalls unabhängig von der Kochsalzzufuhr stärker ausgeprägt (Abb.9).
Die PRC_a- und PRC_b-Werte sind bei den mit Orciprenalin prämedizierten Tieren signifikant höher:

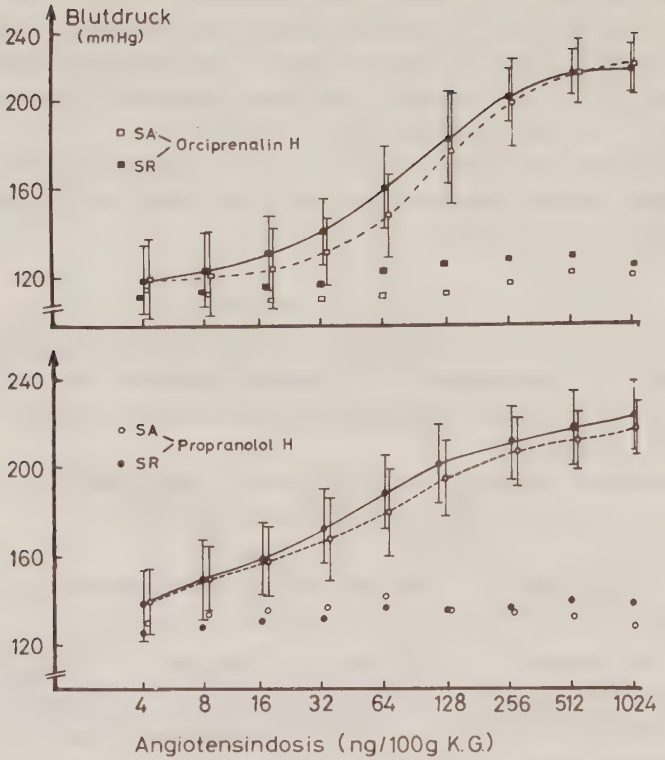

Abbildung 8: Mittelwerte der Ausgangsblutdrucke vor und der maximalen Blutdrucke nach Injektion aufsteigender Angiotensindosen (miteinander verbundene Werte) bei hypertensiven Tieren der Gruppen G-K.
Offene Symbole kennzeichnen salzarm ernährte, geschlossene Symbole salzreich ernährte Tiere.
In der oberen Bildhälfte sind die Werte der mit Orciprenalin, in der unteren Bildhälfte die der mit Propranolol vorbehandelten Tiere dargestellt.

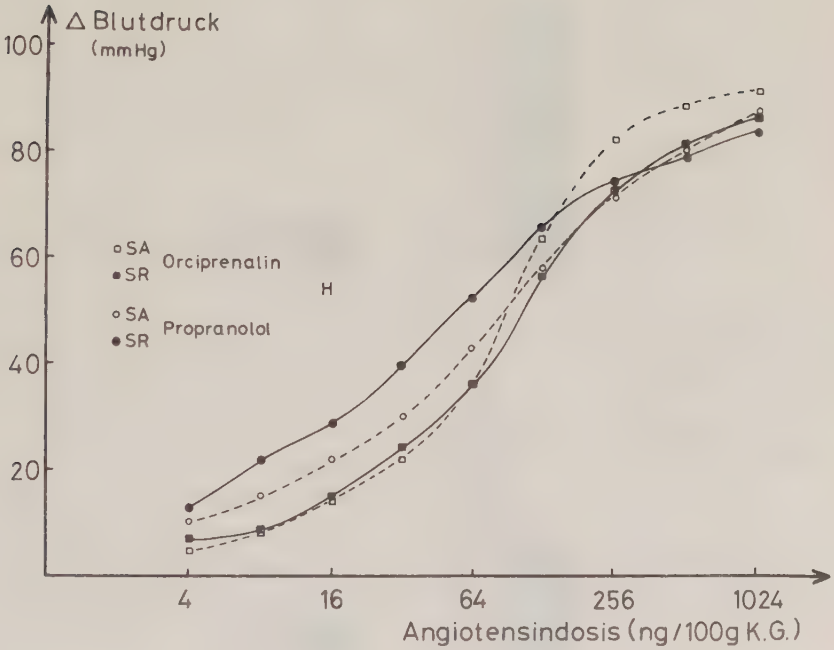

Abbildung 9: Differenz aus maximalem Blutdruck nach und Ausgangsdruck vor Injektion aufsteigender Angiotensindosen bei hypertensiven Tieren.
Offene Symbole kennzeichnen salzarm, geschlossene salzreich ernährte Tiere.

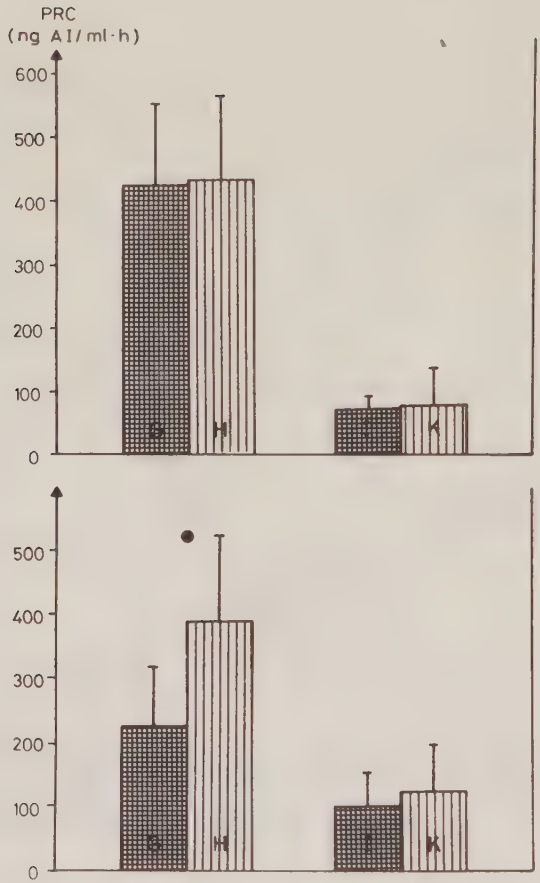

Abbildung 10: Mittelwerte der PRC vor Injektion von 4 ng AII (oberer Bildteil), bzw. 64 ng AII / 100 g K.G. (unterer Bildteil) bei hypertensiven Tieren.
In der linken Bildhälfte sind jeweils die Ergebnisse der mit Orciprenalin (G,H) und in der rechten Bildhälfte die der mit Propranolol (I,K) vorbehandelten Tiere aufgezeigt.
Signifikante Unterschiede zwischen salzarm (kariert schraffierte Säulen) und salzreich (längs schraffierte Säulen) ernährten Tieren sind mit ● ($2p < 0.05$) markiert.

Gruppe G vs. I

PRC_a : 416 ± 129 / 67 ± 19 ng AI / ml x h (s.)

PRC_b : 224 ± 89 / 102 ± 44 ng AI / ml x h (s.)

Gruppe H vs. K

PRC_a : 426 ± 127 / 77 ± 58 ng AI / ml x h (s.)

PRC_b : 386 ± 132 / 122 ± 78 ng AI / ml x h (s.)

Für die Gruppen G,H,I und K findet sich eine hochsignifikante inverse Korrelation zwischen dem stimulierten Blutdruck und dem entsprechenden PRC-Wert (Abb.7) :

$y = -27.1 \ln x + 297$; $r = -0{,}7500$; $2\alpha < 0.001$.

3.4. Vergleich der normotensiven und hypertensiven Tiere bei gleicher Prämedikation und gleicher Kochsalzzufuhr

Durch die a priori veränderte Blutdruckausgangslage läßt sich nur der Blutdruckanstieg als Vergleichsparameter für die Gefäßreagibilität heranziehen. Dabei sind die Blutdruckanstiege in den Vergleichsgruppen C vs.G, D vs. H und E vs. I nur unwesentlich unterschiedlich; bei den kochsalzarm ernährten und mit Propranolol vorbehandelten Tieren weist die normotensive Gruppe F jedoch signifikant höhere Blutdruckanstiege auf als die hypertone Vergleichsgruppe K(Abb.11).
Nach Vorbehandlung mit Orciprenalin weisen die hypertensiven Tiere unabhängig von der Kochsalzzufuhr signifikant höhere PRC-Werte auf als die normotensiven Tiere:

Gruppe C vs. G

PRC_a : 147 ± 73 / 416 ± 129 ng AI / ml x h (s.)

PRC_b : 111 ± 70 / 224 ± 89 ng AI / ml x h (s.)

Gruppe D vs. H

PRC_a : 224 ± 93 / 426 ± 127 ng AI / ml x h (s.)

PRC_b : 156 ± 65 / 386 ± 132 ng AI / ml x h (s.)

Nach Vorbehandlung mit Propranolol weisen die hypertensiven Tiere erst bei abklingender Medikamentenwirkung nach 90 Minuten (PRC_b) signifikant höhere PRC-Werte auf.

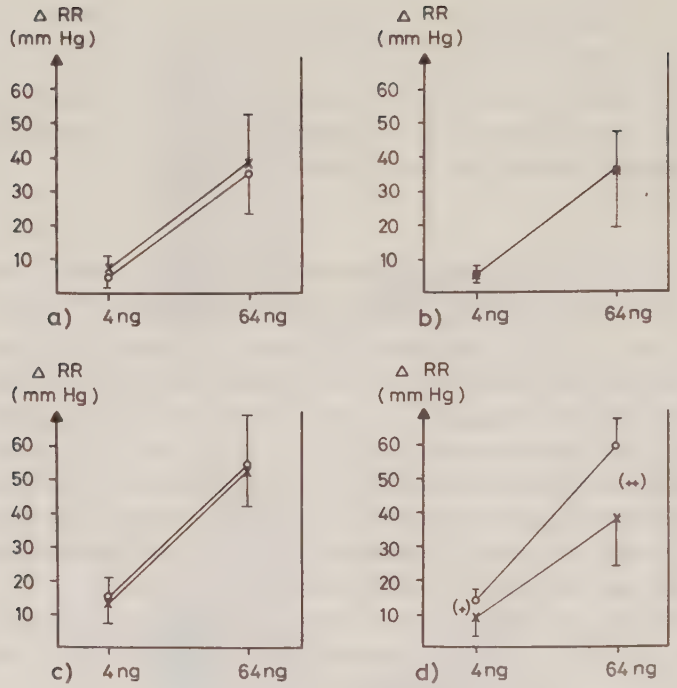

Abbildung 11: Differenz der Blutdruckmaxima nach und der Ausgangsdrucke vor Injektion von 4 ng bzw. 64 ng AII / 100 g K.G. bei normo- und hypertensiven Tieren.
Teil a : Gruppe C (o) vs. G (x)
Teil b : Gruppe D (o) vs. H (x)
Teil c : Gruppe E (o) vs. I (x)
Teil d : Gruppe F (o) vs. K (x)
Signifikante Unterschiede zwischen Tieren mit unterschiedlicher Blutdruckausgangslage bei gleicher Prämedikation und Kochsalzzufuhr sind mit + ($2p < 0.05$) bzw. ++ ($2p < 0.001$) markiert.

Gruppe E vs. I

PRC_a : 59 ± 51 / 67 ± 19 ng AI / ml x h (ns.)

PRC_b : 34 ± 17 / 102 ± 44 ng AI / ml x h (s.)

Gruppe F vs. K

PRC_a : 44 ± 29 / 77 ± 58 ng AI / ml x h (ns.)

PRC_b : 42 ± 37 / 122 ± 78 ng AI / ml x h (s.)

4. Diskussion der Methoden

4.1. Nierenarteriendrosselung

Nach Applikation der Nierenarteriendrossel kann es gelegentlich am Silberclip zu einer überschiessenden Bindegewebsproliferation kommen, die eine vollständige Okklusion der Nierenarterie zur Folge hat. Durch diese intravitale funktionelle Nephrektomie wird das pathogenetische Prinzip der Goldblatt-Typ-2-Hypertonie noch während deren entwicklung entfernt, und eine hypertone Blutdrucklage mit konsekutiven morphologischen Veränderungen an Herz und Kreislauforganen bleibt aus. Um Tiere mit derartigen Befunden möglichst frühzeitig zu erkennen und aus unseren Untersuchungen auszuschliessen und um die Entwicklung der Hypertonie unter der unterschiedlichen Kochsalzzufuhr zu beobachten, wurde bei den Tieren der Blutdruck schwanzplethysmographisch gemessen. Die Übereinstimmung von schwanzplethysmographisch und intraarteriell gemessenen Werten konnten GAVRAS et al. aufzeigen (45).

4.2. Störfaktoren

Eine Barbituratnarkose beeinflußt per se verschiedene Kreislaufparameter des Rattenorganismus.
So beobachteten PETTINGER et al. einen 5-fachen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) mit einem Gipfel nach 20 Minuten unter Pentobarbitalnarkose. Er stellte außerdem eine leichte Herzfrequenzsteigerung und eine geringfügige Abnahme des arteriellen Mitteldrucks fest. Diese Differenzen ließen sich jedoch nur für einen Zeitraum von 10 Minuten (Blutdruck), 20 Minuten (PRA) bzw. 30 minuten (Herzfrequenz) nach Einleitung der Narkose statistisch sichern (94,95).
OATES und STOKES fanden ebenfalls einen deutlichen Anstieg der PRA unter Narkosebedingungen. Der Quotient von experimentell stimuliertem zu nicht stimuliertem Renin wurde jedoch durch die Narkose nicht verändert (82).
RISLER et al. (99) und MUNDAY et al. (79) zeigten in ihren Experimenten, daß der Blutdruckanstieg auf exogenes Angiotensin durch Thio- bzw. Pentobarbitalnarkose nicht verändert wird.

Eine unterschiedliche Einflußnahme auf die einzelnen Gruppen ist nach den hier beschriebenen Befunden somit nicht zu erwarten.
Da während der Aufnahme der Dosis-Wirkungs-Kurve zweimal Blut zur Bestimmung der PRC abgenommen werden mußte, sollte durch eine Retransfusion der in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Erythrozyten ein Verlust an Sauerstoffträgern und an Plasma rasch kompensiert und die ausgelösten Reflexmechanismen gedämpft werden (82,118). Die Intaktheit der Erythrozyten in der Suspension wurde mehrfach durch lichtmikroskopische Betrachtung von Ausstrichen überprüft.

4.3. Pharmakokinetik von Orciprenalin un Propranolol

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Gruppen C-K muß man in Erwägung ziehen, daß nach intramuskulärer Injektion der den Beta-Rezeptor-Tonus modifizierenden Pharmaka kein konstanter Wirkspiegel erzielt wird.
Bei einer Plasmahalbwertszeit von 48 Minuten für Orciprenalin und 78 Minuten für Propranolol kann man aber zum Zeitpunkt der Injektionen von 4 ng AII / 100 g K.G. nach 65 Minuten bzw. 64 ng AII / 100 g K.G. nach 100 Minuten noch einen eindeutig differenten Beta-Rezeptor-Tonus voraussetzen. Diese Annahme wird insbesondere durch die hochsignifikant unterschiedlichen Herzfrequenzen in allen 4 Vergleichspaaren gestützt (Abb.6). Im weiteren Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurve nähern sich die Mittelwerte der entsprechenden Vergleichspaare einander, dieser Teil wurde bei der Formulierung der Ergebnisse nicht berücksichtigt (Abb. 3,8).

4.4. Herzzeitvolumen (HZV)

Da unsere Untersuchungen durch die Bestimmung des HZV nur unter wesentlich erschwerten Bedingungen hätten durchgeführt werden können, wurde auf seine Bestimmung verzichtet. Das Fehlen dieser wichtigen Größe erschwert jedoch die Diskussion von Veränderungen anderer Kreislaufparameter.

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1. Normotensive Tiere

5.1.1. Variation der Kochsalzzufuhr

Die spezifischen Auswirkungen der unterschiedlichen Kochsalzzufuhr lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:
Kochsalzverarmung stimuliert die Renin-Sekretion. Dieser Befund wird weder durch Beta-Rezeptor-Stimulation noch -Blockade verändert.
Ein wesentlicher Einfluß auf die basale Herzfrequenz ist bei keinem der Vergleichspaare feststellbar.
Der Blutdruckanstieg auf exogenes Angiotensin wird durch differente Kochsalzzufuhr nicht modifiziert.
Basaler und stimulierter Blutdruck unterscheiden sich ebenfalls unwesentlich. Insgesamt weisen die kochsalzverarmten Tiere geringfügig niedrigere Werte auf; nach Prämedikation mit Orciprenalin wird der Unterschied deutlicher.
Eine Abhängigkeit des stimulierten Blutdrucks vom entsprechenden PRC-Wert konnte nicht festgestellt werden.

Als Folge einer unterschiedlichen Kochsalzzufuhr findet man somit keine Beeinflussung der pressorischen AII-Wirkung.

5.1.2. Variation des Beta-Rezeptor-Tonus

Stimulation bzw. Blockade des Beta-Rezeptor-Tonus führt zu folgenden Veränderungen:
Man findet deutlich höhere Herzfrequenzen und deutlich höhere PRC-Werte nach Orciprenalin-Vorbehandlung.
Die basalen Blutdruckwerte unterscheiden sich nur unwesentlich.
Prämedikation mit Propranolol führt zu höheren stimulierten Blutdruckwerten und größeren Blutdruckanstiegen.
Die erzielten Druckmaxima weisen eine inverse Abhängigkeit vom entsprechenden PRC-Wert auf.

Beta-Rezeptor-Stimulation erhöht über kardiale Beta-1-Rezeptoren das HZV und senkt über vasodilatierende Beta-2-Rezepto-

ren den peripheren Widerstand,während Beta-Rezeptor-Blockade die entgegengesetzten Effekte bewirkt. Auf die im Vergleich zu anderen Tierspezies überdurchschnittliche Ausstattung der Rattengefäßmuskulatur wies schon YAMAMOTO (120,121,122) hin. Da sich die entsprechenden Gruppen im Basisblutdruck nicht signifikant unterscheiden, herrscht demnach bei den mit Orciprenalin vorbehandelten Tieren ein niedrigerer Gefäßtonus vor als nach Prämedikation mit Propranolol.
Bei einer gleichartigen Gefäßmuskelverkürzung auf einen pressorischen Reiz hin gelangt man bei stärkerer Vorspannung auf ein höheres Blutdruckniveau,da sich der Widerstand gemäß dem HAGEN-POISEUILLE-Gesetz umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Radius verhält.
Zu dem stärkeren Blutdruckanstieg nach Propranolol-Prämedikation trägt auch bei, daß AII aus dem Nebennierenmark Katecholamine freisetzt. Bei blockierten Beta-2-Rezeptoren überwiegt ihr Effekt an den vasokonstringierenden Alpha-Rezeptoren (93).
Betrachtet man jetzt außer der Herzfrequenz auch die Höhe der PRC als Parameter des Beta-Rezeptor-Tonus, kann man die inverse Korrelation zwischen stimuliertem Blutdruck und ln PRC ebenso als inverse Korrelation zwischen stimuliertem Blutdruck und Beta-Rezeptor-Tonus und damit Vorspannung in den Widerstandsgefäßen deuten, da PRC und Beta-Rezeptor-Tonus positiv korrelieren.

5.2. Hypertensive Tiere

5.2.1. Variation der Kochsalzzufuhr

Die Rolle der Kochsalzzufuhr für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Goldblatt-Typ-2-Hypertonie ist derzeit noch unklar. So konnte MIKSCHE (72) durch eine natriumarme Diät das Entstehen der Hypertonie verhindern, bzw. durch Natriumentzug einen manifesten Hochdruck wieder normalisieren.
LEENEN (67) und MÖHRING (73,74,75) stellten eine positive Natriumbilanz während der ersten 8 bzw. 21 Tage nach Applikation der Nierenarteriendrossel fest.

Demgegenüber konnten THURSTON (111,112) und SWALES (109) auch bei natriumarmer Diät, die das austauschbare Natrium um 10% verringerte, eine hypertone Blutdrucklage erzeugen. Die von LEENEN beschriebene Natriumretention wurde auf den Gewichtszuwachs bezogen und nicht in absoluten Werten angegeben; sie kann daher nicht ohne weiteres mit anderen Bilanzstudien verglichen werden (112).
Offensichtlich kann man diesbezügliche Ergebnisse, die an verschiedenen Rattenstämmen gewonnen wurden, nur mit Einschränkungen miteinander vergleichen. So verwendeten MIKSCHE et al. und MÖHRING et al. SPRAGUE-DAWLEY-Ratten, während LEENEN et al., SWALES und THURSTON mit WISTAR-Ratten arbeiteten.
Bei normaler Kochsalzzufuhr fand TOBIAN (114) das austauschbare Natrium bei renovaskulär hypertensiven WISTAR-Ratten im Vergleich zu normotensiven Vergleichstieren unverändert, während DOYLE et al. bei SPRAGUE-DAWLEY-Ratten eine eindeutige Zunahme feststellte.

In unseren Untersuchungen erreichten kochsalzarm ernährte WISTAR-Ratten nach 4 Wochen bei der schwanzplethysmographischen Messung signifikant höhere Blutdruckwerte als die kochsalzreich ernährten Ratten. Der Befund kann durch unsere Experimente nicht geklärt werden.
Ein Übergang in die maligne Phase der Hypertonie mit deutlichem Gewichtsverlust, massiven Natriumverlusten durch Druckdiurese in der kontralateralen Niere und im Sinne eines "Circulus vitiosus" exzessiv ansteigenden PRC-Werten und weiterem Blutdruckanstieg (75) konnten wir durch Bestimmung von Körpergewicht, Blutdruck, PRC und Na-Exkretion ausschließen.
Die schwanzplethysmographisch gefundenen Unterschiede im Blutdruck zwischen kochsalzarm und kochsalzreich ernährten Tieren konnten bei intraarterieller Messung in Barbituratnarkose nicht wiedergefunden werden.
Wie bei den normotensiven Tieren fanden sich insgesamt bezüglich des basalen und stimulierten Blutdrucks sowie des Blutdruckanstiegs keine Beeinflussung durch die unterschiedliche Kochsalzzufuhr. Dabei wurden die Ergebnisse nur an Hand des Vergleiches kochsalzarm / kochsalzreich ernährte Tiere nach

Prämedikation mit Orciprenalin oder Propranolol gewonnen, auf eine Vergleichsgruppe ohne spezifische Vorbehandlung wurde verzichtet.

5.2.2. Variation des Beta-Rezeptor-Tonus

Beta-Rezeptor-Stimulation bzw. -Blockade führt bei den hypertensiven Tieren zu folgenden Veränderungen:
Die basale Herzfrequenz und die PRC-Werte sind nach Vorbehandlung mit Orciprenalin höher.
Prämedikation mit Propranolol führt zu höheren basalen und höheren stimulierten Blutdruckwerten und zu größeren Blutdruckanstiegen.
Die erzielten Druckmaxima korrelieren invers mit den entsprechenden PRC-Werten.

Im Gegensatz zu den normotensiven Tieren findet man bei hypertensiven Tieren nach Beta-Rezeptor-Blockade höhere Ausgangsblutdruckwerte. Eventuell kommt es bei den hypertensiven Tieren bei der Interaktion von Barbiturat und Propranolol zu einer geringeren Reduktion des HZV. Damit überwiegt der indirekt vasokonstriktorische Effekt der unselektiven Beta-Rezeptor-Blockade und führt zu einem höheren Ausgangsblutdruck. Außerdem führt der durch die Narkose bedingte Blutdruckabfall zu einer gegenregulatorischen Katecholaminausschüttung. Bei blockierten Beta-2-Rezeptoren überwiegt der vasokonstriktorische Effekt des Noradrenalin und führt zu einer partiellen Kompensation des Blutdruckabfalls (15).

Ansonsten gelten für die hypertensiven Tiere dieselben Überlegungen wie unter 5.1.2 für die normotensiven Tiere dargelegt.

5.3. Vergleich der normotensiven und der hypertensiven Tiere

Wenn der arterielle Mitteldruck über längere Zeit erhöht ist, findet man unabhängig vom auslösenden Mechanismus , somit auch bei dem hier verwendeten Goldblatt-Typ-2-Modell,strukturelle Veränderungen an Herz und Kreislauforganen. In den präkapillären Widerstandsgefäßen kommt es zu einer Hypertrophie der

Media. Als Folge davon vergrößert sich der Quotient "Wandstärke / innerer Gefäßradius" und damit auch der totale periphere Widerstand bei maximaler Dilatation (39,40).
LUNDGREN et al. beschrieben, daß bereits 21 Tage nach Induktion einer Goldblatt-Typ-2-Hypertonie bei WISTAR-Ratten der arterielle Blutdruck um den Faktor 1.6 , das relative Gewicht der linken Herzkammer um den Faktor 1.4 , der maximale Blutdruckanstieg auf pressorische Reize als Maß für die Mediahypertrophie um den Faktor 1.33 und der periphere Widerstand bei maximaler Dilatation als Maß für den verkleinerten inneren Gefäßradius um den Faktor 1.2 angestiegen sind.
Die strukturellen Veränderungen scheinen allerdings bei spontan hypertensiven Ratten noch deutlicher ausgeprägt zu sein, was auf eine genetische Determination der strukturellen Adaptationsfähigkeit schließen läßt (68).

42 Tage nach Induktion einer Goldblatt-Typ-2-Hypertonie fand sich in unseren Untersuchungen ein Anstieg des relativen Herzgewichtes um den Faktor 1.28 (345 ± 12 mg / 100 g K.G. bei den normotensiven Tieren vs. 443 ± 10 mg / 100 g K.G. bei den hypertensiven Tieren).Entsprechende morphologische Veränderungen sind auch am Gefäßsystem anzunehmen.

Vergleicht man jetzt das Blutdruckverhalten von normo- mit hypertonen Tieren, muß man als Auswirkung des größeren "Wandstärke / innerer Gefäßradius"-Quotienten folgende Gesichtspunkte in die Diskussion miteinbeziehen:
Bei gleichem Gefäßmuskeltonus haben hypertensive Tiere einen höheren Widerstand und damit einen höheren Blutdruck.
Bei gleicher Gefäßmuskelverkürzung vom gleichen Tonus aus steigt der Widerstand der hypertensiven Tiere auch im relativen Maßstab stärker an(39,40).

Beim Vergleich der Blutdruckanstiege von Tieren mit gleicher Kochsalzzufuhr und gleicher Prämedikation fällt auf, daß bei Kochsalzbeladung unabhängig von der Vorbehandlung und bei Kochsalzverarmung nach Beta-Rezeptor-Stimulation keine signifikanten Unterschiede bestehen. Dagegen weist bei den kochsalzarm ernährten und mit Propranolol vorbehandelten Tieren die normotensive Gruppe signifikant höhere Blutdruckanstiege auf

als die hypertensive Gruppe (Abb.11).
Dieser Befund kann insgesamt durch unsere Versuche nicht erklärt werden, da möglicherweise ein bei normo- und hypertensiven Tieren unterschiedlich ausgeprägter Effekt der Barbituratnarkose eine Rolle spielt. Außerdem darf nicht vorausgesetzt werden, daß die applizierte Dosis des Beta-Rezeptor-Blockers Propranolol bei normo- und hypertensiven Tieren denselben pharmakologischen Effekt hat. Weiterhin ist in diesen Gruppen der Unterschied im Ausgangsblutdruck mit 40 - 50 mm Hg am größten, sodaß außer den hypertoniebedingten strukturellen Gefäßveränderungen auch ein in Relation zu den anderen Vergleichsgruppen zusätzlicher Unterschied im funktionellen Gefäßtonus eine Rolle spielen könnte.

Vergleicht man die Korrelation zwischen ln PRC und dem stimulierten Blutdruck bei beiden Kollektiven, so fällt der größere Y-Achsen-Abschnitt und die kleinere Steigung der Regressionsgeraden bei den hypertensiven Tieren auf (Abb.7). Diese Befunde kann man als Effekt der strukturellen Gefäßveränderungen und ihrer Auswirkungen auf den Blutdruckanstieg auf pressorische Reize betrachten.

5.4. Schlußbetrachtung

Berücksichtigt man die jeweils geringfügig niedrigeren Ausgangsblutdruckwerte der kochsalzarm ernährten Tiere, läßt sich in unseren Versuchen an narkotisierten WISTAR-Ratten keine direkte Einflußnahme einer unterschiedlichen Kochsalzzufuhr und einer damit erzielten differenten PRC auf den pressorischen Effekt von Angiotensin II erkennen. Bei Variation des Beta-Rezeptor-Tonus korreliert jedoch die Angiotensinsensibilität invers mit dem vorherrschenden Beta-Rezeptor-Tonus, als Maß für dessen Aktivitätsgrad wiederum die Höhe der aktuellen PRC betrachtet werden kann. Diese Befunde finden sich bei normotensiven Tieren ebenso wie bei Tieren mit einer Goldblatt-Typ-2-Hypertonie.

Die Reagibilität des Blutdrucks auf exogenes Angiotensin wird somit - in Beantwortung unserer Fragestellung - weder durch

den Ausgangsblutdruck noch durch die vorherrschende PRC beeinflußt,sofern deren Höhe durch die Kochsalzzufuhr variiert wird. Vielmehr hängt der pressorische Angiotensin-II-Effekt vom aktuellen Beta-Rezeptor-Tonus ab. Dabei antagonisieren die über die Reizung peripherer Beta-2-Rezeptoren vermittelte Vasodilatation und die als Folge der gesteigerten Renin-Freisetzung erhöhte Konzentration von pressorisch wirksamem Angiotensin II nur scheinbar, da eine erhöhte Aktivität des RAS eine Kochsalzretention zur Folge hat, die ebenfalls einen wichtigen Faktor zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks darstellt.

6. Zusammenfassung

Die Blutdruckreagibilität auf exogenes Angiotensin verhält sich umgekehrt proportional zur Höhe der PRC. Tierexperimentell kann man durch Variation der Kochsalzzufuhr und durch eine pharmakologische Beeinflussung des Beta-Rezeptor-Tonus die Höhe der PRC variieren.
Es wurde untersucht, ob der pressorische Effekt von Angiotensin direkt von der Höhe der PRC abhängt oder nur soweit, als sie einen Parameter des Beta-Adrenergen-Tonus darstellt. Weiterhin interessierte uns, ob eine vorbestehende Goldblatt-Typ-2-Hypertonie den Einfluß von Kochsalzzufuhr und Beta-Rezeptor-Tonus auf die Blutdruckreagibilität verändert.

Zur Klärung dieser Fragen wurden Dosis-Wirkungs-Kurven für Angiotensinamid an narkotisierten WISTAR-Ratten erstellt. 30 Minuten vor Versuchsbeginn wurde entweder Orciprenalin, Propranolol oder Laevulose intramuskulär injiziert. Dann wurde Angiotensinamid in aufsteigenden Dosen (4-1024 ng AII / 100 g K.G.) als Bolus intravenös injiziert und intraarteriell der Blutdruck gemessen. Die Versuche erfolgten an salzarm und salzreich ernährten Tieren. Ein Kollektiv war normotensiv (Diätdauer mindestens 21 Tage), das andere war hypertensiv (Dauer der Diät und der Nierenarteriendrossel mindestens 42 Tage).

In allen Versuchen (10 Gruppen a 10-12 Tiere) konnte kein Unterschied im pressorischen Effekt von AII festgestellt werden, wenn man die Höhe der PRC nur mittels der Kochsalzzufuhr variierte und die jeweils geringfügig niedrigeren Ausgangsblutdrucke der salzarm ernährten Tiere berücksichtigte. Eine Korrelation zwischen ln PRC und stimuliertem Blutdruck bestand für Tiere mit pharmakologisch nicht beeinflußtem Beta-Rezeptor-Tonus nicht.

Dagegen erzielten mit Propranolol vorbehandelte Tiere höhere Blutdruckwerte als Tiere nach Orciprenalin-Prämedikation. Außerdem fand sich eine inverse Korrelation zwischen ln PRC und dem entsprechenden Blutdruckmaximum.

Diese Befunde wurden bei normo-wie bei hypertensiven Tieren gefunden.

Die Ergebnisse erlauben folgende Schlußfolgerung:
Betrachtet man die Höhe der PRC als Parameter des vorherrschenden Beta-Rezeptor-Tonus, so sinkt mit steigender PRC, d.h. mit steigendem Beta-Rezeptor-Tonus, der pressorische Effekt von AII. Ein hoher Beta-Rezeptor-Tonus führt zwar zu einer Steigerung des Herz-Zeit-Volumens und der Renin-Sekretion mit konskutivem Anstieg von pressorisch wirksamem AII, gleichzeitig erfolgt aber durch Reizung peripherer Beta-2-Rezeptoren eine Vasodilatation.
Die Höhe des Beta-Rezeptor-Tonus erwies sich somit über die Beeinflussung der Vorspannung in den Gefäßen als Determinante für den pressorischen AII-Effekt.
Bei hohem Beta-Rezeptor-Tonus steht die durch die Aktivität des RAS bewirkte Kochsalz- und Flüssigkeitsretention, bei niedrigem Beta-Rezeptor-Tonus die direkte pressorische Wirkung von AII für die Blutdruckhomoiostase im Vordergrund.

7. Anhang

7.1. Mittelwertetabellen der Gruppen A - K (TAB. 2 - 7)

Tabelle 2: Blutdruckmittelwerte Bolus 1 - 3

Gruppe	p1a	p1b	p2a	p2b	p3a	p3b
A	108.4 ± 7.1	120.8 ± 9.3	109.2 ± 8.9	126.6 ± 8.9	109.7 ± 9.4	135.7 ± 10.8
B	104.0 ± 9.4	113.8 ± 11.2	104.2 ± 9.0	118.2 ± 10.3	104.6 ± 8.6	125.7 ± 11.6
C	103.7 ± 12.5	108.3 ± 11.8	101.8 ± 11.4	109.9 ± 10.5	101.9 ± 9.1	114.5 ± 9.3
D	87.7 ± 8.7	92.2 ± 7.3	87.5 ± 5.1	95.3 ± 5.7	88.3 ± 6.0	99.9 ± 5.0
E	95.6 ± 14.2	110.8 ± 12.0	95.5 ± 13.3	117.3 ± 11.3	98.5 ± 8.9	126.1 ± 10.1
F	88.1 ± 6.1	101.7 ± 5.4	88.9 ± 6.6	108.4 ± 7.1	90.2 ± 8.2	117.3 ± 7.1
G	112.0 ± 15.6	119.3 ± 15.9	114.2 ± 14.5	123.8 ± 16.6	116.7 ± 15.4	132.4 ± 17.2
H	114.5 ± 16.8	119.7 ± 17.5	113.0 ± 20.1	121.5 ± 19.2	110.4 ± 15.4	125.3 ± 17.3
I	126.3 ± 16.2	139.9 ± 17.3	127.9 ± 16.4	149.8 ± 18.2	130.5 ± 15.5	159.2 ± 17.6
K	130.1 ± 16.1	139.6 ± 15.3	134.2 ± 15.3	149.1 ± 15.7	136.2 ± 17.2	158.0 ± 16.0

Zeichenerklärung:

p = arterieller Mitteldruck

1-3 = Injektion der Boli 1 - 3

a = Wert vor Injektion des Bolus

b = Wert nach Erreichen des maximalen Blutdruckanstiegs

Die Dimension ist jeweils "mm Hg".

Tabelle 3 : Blutdruckmittelwerte Bolus 4 - 6

Gruppe	p4a	p4b	p5a	p5b	p6a	p6b
A	104.5 ± 9.1	144.8 ±15.5	97.0 ±12.0	161.0 ±16.7	95.2 ±11.7	171.3 ±12.0
B	101.8 ±8.6	138.8 ±13.0	92.3 ±12.7	147.7 ±22.9	87.3 ±15.3	161.7 ±24.0
C	101.6 ± 8.6	120.9 ± 8.8	99.7 ± 9.7	134.6 ±14.4	97.3 ±10.8	160.1 ±10.0
D	85.8 ± 5.9	105.2 ± 4.3	89.1 ± 7.0	125.5 ±12.3	88.6 ± 6.3	150.8 ±16.0
E	94.0 ± 7.9	137.8 ±11.1	100.5 ± 7.5	154.6 ±11.2	96.6 ± 7.0	164.4 ± 8.0
F	91.5 ± 8.4	132.9 ±13.8	90.1 ±10.8	148.6 ±13.4	86.0 ±10.1	156.1 ±11.3
G	116.8 ±15.0	140.5 ±15.1	123.0 ±18.0	161.2 ±19.2	126.0 ±19.1	182.7 ±21.0
H	110.3 ±19.0	131.7 ±15.1	112.0 ±20.2	148.7 ±18.0	113.3 ±20.1	177.8 ±26.1
I	132.1 ±11.1	172.9 ±18.3	136.7 ± 9.3	189.3 ±16.9	136.0 ± 9.6	202.2 ±18.0
K	137.4 ±18.5	167.7 ±18-5	142.0 ±16.7	180.3 ±20.0	137.2 ±16.0	195.2 ±17.0

Zeichenerklärung :

p = arterieller Mitteldruck

4 - 6 = Injektion Boli 4 - 6

a = Wert vor Injektion des Bolus

b =Wert nach Erreichen des maximalen Blutdruckanstieges

Die Dimension ist jeweils "mm Hg".

Tabelle 4: Blutdruckmittelwerte Bolus 7 - 9

Gruppe	p7a	p7b	p8a	p8b	p9a	p9b
A	91.3 ±11.1	173.9 ± 7.4	90.4 ±11.9	173.1 ± 8.0	88.3 ±11.9	174.5 ± 8.7
B	85.3 ±11.6	166.7 ±18.0	87.8 ± 9.9	171.7 ±10.8	85.9 ± 8.2	177.8 ± 8.8
C	94.3 ± 8.9	173.2 ± 6.3	91.5 ±11.2	174.5 ± 8.7	90.1 ± 9.8	176.5 ± 8.8
D	91.7 ± 8.0	167.2 ±10.5	91.2 ± 7.2	169.5 ± 8.8	89.0 ± 9.2	171.2 ± 8.8
E	95.5 ± 6.4	169.4 ± 6.0	93.9 ± 8.1	171.9 ± 6.0	89.6 ± 8.2	172.9 ± 6.5
F	85.3 ± 8.8	163.2 ± 9.4	84.2 ± 7.9	167.2 ± 7.4	86.2 ± 3.7	170.3 ± 5.4
G	128.7 ±19.2	202.3 ±12.4	129.7 ±22.1	211.5 ±10.0	126.3 ±17.6	213.8 ±11.4
H	117.9 ±14.3	198.8 ±20.5	121.5 ±13.2	212.0 ±15.1	121.4 ±18.6	215.9 ±13.0
I	136.7 ± 7.2	211.8 ±16.5	140.2 ± 8.8	217.5 ±16.7	138.9 ± 9.0	223.8 ±15.5
K	135.0 ±16.1	207.5 ±15.3	133.1 ±20.4	213.4 ±13.7	129.4 ±23.5	218.3 ±12.3

Zeichenerklärung:

p = arterieller Mitteldruck

7 - 9 = Injektion der Boli 7 - 9

a = Wert vor Injektion des Bolus

b = Wert nach Erreichen des maximalen Blutdruckanstieges

Die Dimension ist jeweils "mm Hg".

Tabelle 5: Herzfrequenzmittelwerte Bolus 1 - 5

Gruppe	f1a	f1b	f2a	f2b	f3a	f3b	f4a	f4b	f5a	f5b
A	373	372	375	374	380	381	383	399	381	433
	±36	±37	±35	±34	±33	±30	±30	±43	±29	±49
B	375	377	379	380	388	389	388	410	401	471
	±28	±25	±22	±21	±20	±14	±22	±28	±30	±37
C	487	488	484	485	480	481	472	479	452	469
	±23	±22	±24	±28	±21	±21	±21	±23	±24	±32
D	469	470	462	462	457	456	455	454	437	465
	±40	±39	±39	±39	±37	±38	±34	±35	±23	±20
E	352	353	355	357	355	358	361	362	375	382
	±33	±31	±29	±25	±23	±22	±22	±22	±35	±35
F	323	322	325	326	338	339	345	348	378	382
	±56	±55	±56	±57	±52	±53	±53	±59	±47	±49
G	473	474	466	464	465	465	462	465	445	459
	±22	±21	±25	±21	±23	±21	±25	±23	±25	±22
H	476	481	474	475	469	468	460	462	444	460
	±35	±33	±30	±30	±33	±32	±29	±29	±23	±22
I	330	336	335	339	343	349	354	362	376	402
	±27	±26	±25	±28	±19	±23	±19	±21	±16	±27
K	353	354	354	356	361	363	365	367	385	395
	±27	±26	±26	±27	±25	±24	±19	±21	±24	±25

Zeichenerklärung:

f = Herzfrequenz

1 - 5 = Injektion der Boli 1 - 5

a = Wert vor Injektion des Bolus

b = Wert nach Erreichen des maximalen Blutdruckanstieges

Die Dimension ist jeweils "min^{-1}".

Tabelle 6: Herzfrequenzmittelwerte Bolus 6 - 9

Gruppe	f6a	f6b	f7a	f7b	f8a	f8b	f9a	f9b
A	382	448	384	430	383	465	383	471
	±29	±44	±35	±47	±29	±44	±35	±44
B	406	502	410	510	414	505	413	506
	±32	±33	±36	±33	±28	±24	±28	±29
C	447	486	443	469	432	457	428	467
	±24	±33	±22	±81	±29	±63	±30	±60
D	440	490	436	467	430	455	421	462
	±26	±22	±21	±70	±33	±58	±37	±55
E	379	400	391	416	394	422	394	433
	±37	±34	±43	±41	±41	±37	±36	±36
F	387	398	388	412	387	418	385	411
	±46	±48	±65	±57	±58	±60	±59	±67
G	446	473	432	472	426	474	420	467
	±37	±28	±27	±57	±30	±45	±33	±50
H	440	478	442	491	439	484	443	490
	±23	±22	±28	±30	±21	±33	±29	±35
I	385	422	397	448	401	464	410	476
	±14	±17	±22	±22	±16	±18	±20	±22
K	390	414	398	442	399	447	403	453
	±25	±26	±26	±27	±15	±21	±16	±24

Zeichenerklärung:

f = Herzfrequenz

6 - 9 = Injektion der Boli 6 - 9

a = Wert vor Injektion des Bolus

b = Wert nach Erreichen des maximalen Blutdruckanstiegs

Die Dimension ist jeweils "min^{-1}".

Tabelle 7: Mittelwerte von Organ- und Körpergewichten, PRC und Diät- bzw. Hypertoniedauer

Gruppe	Gew.	Herz	LiNi	ReNi	Diät	PRC_a	PRC_b	PRC_c
A	284	1010	1050	1067	29.4	58	47	32
	±23	±135	±146	±166	±3.9	±36	±17	±19
B	266	898	934	945	29.3	99	113	95
	±21	± 74	± 90	±109	±5.3	±39	±53	±57
C	278	1000	1015	1012	31.2	147	111	43
	±24	±137	±120	±118	±5.5	±73	±70	±29
D	254	836	915	917	28.4	224	156	147
	± 8	± 36	± 76	± 96	±3.1	±93	±65	±90
E	291	1026	1055	1034	32.5	59	34	39
	±22	±112	±112	±137	±6.3	±51	±17	±24
F	257	862	909	924	29.5	44	42	63
	±18	± 90	±103	±109	±5.1	±29	±37	±42
G	298	1326	952	1410	45.3	416	224	92
	±25	±140	±190	±190	±3.4	±99	±89	±80
H	253	1133	731	1168	41.8	426	386	310
	±44	±190	±270	±157	±6.9	±127	±132	±170
I	318	1364	922	1410	45.0	67	102	145
	±21	±149	±176	±170	±7.0	±19	±44	±65
K	244	1098	771	1202	37.2	77	122	193
	±37	±130	±213	±125	±7.9	±58	±78	±126

Zeichenerklärung:

Gew. = Körpergewicht in "g"
Herz = Herzgewicht in "mg"
LiNi = Gewicht der linken Niere in "mg"
ReNi = Gewicht der rechten Niere in "mg"
Diät = Diätdauer in"Tage", bei den Gruppen G,H,I und K ist dieser Zeitraum identisch mit der Hypertoniedauer
PRC = Plasma-Renin-Konzentration in "ng AI / ml x h"

Tabelle 6: Herzfrequenzmittelwerte Bolus 6 - 9

Gruppe	f6a	f6b	f7a	f7b	f8a	f8b	f9a	f9b
A	382	448	384	430	383	465	383	471
	±29	±44	±35	±47	±29	±44	±35	±44
B	406	502	410	510	414	505	413	506
	±32	±33	±36	±33	±28	±24	±28	±29
C	447	486	443	469	432	457	428	467
	±24	±33	±22	±81	±29	±63	±30	±60
D	440	490	436	467	430	455	421	462
	±26	±22	±21	±70	±33	±58	±37	±55
E	379	400	391	416	394	422	394	433
	±37	±34	±43	±41	±41	±37	±36	±36
F	387	398	388	412	387	418	385	411
	±46	±48	±65	±57	±58	±60	±59	±67
G	446	473	432	472	426	474	420	467
	±37	±28	±27	±57	±30	±45	±33	±50
H	440	478	442	491	439	484	443	490
	±23	±22	±28	±30	±21	±33	±29	±35
I	385	422	397	448	401	464	410	476
	±14	±17	±22	±22	±16	±18	±20	±22
K	390	414	398	442	399	447	403	453
	±25	±26	±26	±27	±15	±21	±16	±24

Zeichenerklärung:

f = Herzfrequenz

6 - 9 = Injektion der Boli 6 - 9

a = Wert vor Injektion des Bolus

b = Wert nach Erreichen des maximalen Blutdruckanstiegs

Die Dimension ist jeweils "min^{-1}".

Tabelle 7: Mittelwerte von Organ- und Körpergewichten, PRC und Diät- bzw. Hypertoniedauer

Gruppe	Gew.	Herz	LiNi	ReNi	Diät	PRC_a	PRC_b	PRC_c
A	284	1010	1050	1067	29.4	58	47	32
	±23	±135	±146	±166	±3.9	±36	±17	±19
B	266	898	934	945	29.3	99	113	95
	±21	± 74	± 90	±109	±5.3	±39	±53	±57
C	278	1000	1015	1012	31.2	147	111	43
	±24	±137	±120	±118	±5.5	±73	±70	±29
D	254	836	915	917	28.4	224	156	147
	± 8	± 36	± 76	± 96	±3.1	±93	±65	±90
E	291	1026	1055	1034	32.5	59	34	39
	±22	±112	±112	±137	±6.3	±51	±17	±24
F	257	862	909	924	29.5	44	42	63
	±18	± 90	±103	±109	±5.1	±29	±37	±42
G	298	1326	952	1410	45.3	416	224	92
	±25	±140	±190	±190	±3.4	±99	±89	±80
H	253	1133	731	1168	41.8	426	386	310
	±44	±190	±270	±157	±6.9	±127	±132	±170
I	318	1364	922	1410	45.0	67	102	145
	±21	±149	±176	±170	±7.0	±19	±44	±65
K	244	1098	771	1202	37.2	77	122	193
	±37	±130	±213	±125	±7.9	±58	±78	±126

Zeichenerklärung:

Gew. = Körpergewicht in "g"
Herz = Herzgewicht in "mg"
LiNi = Gewicht der linken Niere in "mg"
ReNi = Gewicht der rechten Niere in "mg"
Diät = Diätdauer in"Tage", bei den Gruppen G,H,I und K ist dieser Zeitraum identisch mit der Hypertoniedauer
PRC = Plasma-Renin-Konzentration in "ng AI / ml x h"

7.2. Literaturverzeichnis

1. AHLQUIST, R.P.: A study of the adrenotropic receptors
Am.J.Physiol. 153 , 586-600 (1948)

2. AIKEN, J.W. and E. REIT: Stimulation of the cat stellate ganglion by angiotensin
J.Pharmacol.Exptl.Therap. 159 , 107 - 114 (1968)

3. ALLWOOD, M.J., A.F. COBOLD and J. GINSBURG: Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine
Br.Med.Bull. 19 , 132-136 (1963)

4. ARNER,B., A. BERTLER, T.KARLEFORS and H. WESTLING: Circulatory effects of orciprenaline, adrenaline and a new sympathicomimtic ß-receptor-stimulating agent,terbutaline in normal human subjects
Acta Med.Scand.Suppl. 512 , 25-32 (1970)

5. BING, J.: Changes in sensivity to angiotensin and renin
Acta Path.Microbiol.Scand. 77 , 609-616 (1969)

6. BING, J. and K. NIELSEN: Role of the renin-system in normo- and hypertension
Acta Path.Microbiol. Scand.Section A 81 , 254-262 (1973)

7. BLACK, J.W. and B.N.C. PRICHARD: Activation and blockade of beta-adrenoceptors in common cardiac disorders
Br.Med.Bull. 29 , 163-167 (1973)

8. BOAKE, W.C. and I.D. FOLTS: The effect of ß-adrenergic blockade on coronary blood flow in homografted canine herat
Arch.Intern.Pharmacodyn. 192 , 96-104 (1971)

9. BOCK, K.D. and F. GROSS: Renin and angiotensin tachyphylaxis
Circ.Res. 9 , 1044-1050 (1961)

10. BOHR, D.F.: Reactivity of vascular smooth muscle from normal and hypertensive rats: effect of several cations
Fed.Proc. 33 , 127-132 (1974)

11. BRAUN-MENENDEZ,E., I.C. FASCIOLO, L.F. LELOIR and J.M. MUNOZ: The substance forcing renal hypertension
J.Physiol. (Lond.) 98 , 283-298 (1940)

12. BRAUN-MENENDEZ,E. and I.H.PAGE: Suggested revision of nomenclature
Science 127 , 242 (1958)

13. BRICK, J., K.J. HUTCHINSON, D.G. MCDEVITT. J.C. RODDIE and R.G. SHANTES: Comparison of the effects of ICI 50172 and propranolol in cardiovascular responses to adrenaline, isoprenaline and exercise
Br.J. Pharmacol.and Chemotherap. 34 , 127-140 (1968)

14. BROD,J.,Z.HEJL,A.HORNYCH,J.JIRKA,J.SLECHTA and V.BURIANOVA: Comparison of hemodynamic effects of equipressor doses of intravenous angiotensin and noradrenaline in man
Clin.Sci. 36 , 161-172 (1969)

15. BRUNNER,H. and P.R. HEDWALL: Bedeutung der Nebennierenkatecholamine für die reflektorische kardiovaskuläre Gegenregulation bei renal hypertonischen Ratten
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak. 265 , 387-396 (1970)

16. BRUNNER, H. R. und H. GAVRAS: Renin und Natrium in der Blutdruckregulation
Schweiz.med.Wschr. 104 , 1401-1411 (1974)

17. BÜHLER, F.R., J.H. LARAGH, L. BEAR, E.D. VAUGHAM Jr. and H.R. BRUNNER: Propranolol inhibition of renin secretion
New Engl.J.Med. 287 , 1209-1214 (1972)

18. BUNAG, R.D., I.H.PAGE and J.W. MCCUBBIN: Neural stimulation of release of renin
Circ.Res. 19 , 851-858 (1965)

19. BYROM, F.B. and C. WILSON: A plethysmographic method for measuring systolic blood pressure in the intact rat
J.Physiol. (Lond.) 93 , 301-304 (1938)

20. CACHOVAN, M., J. BROD, J. BAHLMANN, R. SIPPEL, B. CELSEN and H. HUNDESHAGEN: The effect of intravenous angiotensin II on the peripheral circulation with particular reference to its bearing on general hemodynamics
Cli.Sci.Mol.Med. 51 , 219-221 (1976)

21. CAPPONI, M., M. GOURJON and M.B. VALLOTTON: Effect of ß-blocking agents and angiotensin II on isoproterenol-stimulated renin-release from rat kidney slices
Circ.Res. 40 (Suppl.I) 89-93 (1977)

22. CARLSTRÖM, S. and H. WESTLING: Metabolic, circulatory and respiratoy effects of a new sympathomimetic ß-receptor-+-agent, terbutaline, compared with those of orciprenaline
Acta Med.Scand.Suppl. 512 , 33-40 (1970)

23. CONWAY, J., K. DARWIN, A. HILDITCH, B. LOVEDAY and M. REEVES: Effects of propranolol on blood pressure in normal and hypertensive rats
Cli.Sci.Mol.Med. 48 , 101-103 (1975)

24. COOK, W.F. and J.W. PICKERING: The location of renin in the rabbit kidney
J.Physiol. (Lond.) 149 , 526-536 (1959)

25. DALE, H.H.: On some physiological actions ergot
J.Physiol. (Lond.) 34 , 163-206 (1906)

26. DEBONO, E., G. DE J. LEE, F.R. MOTTRAM and G.W. PICKERING: The action of angiotensin in man
Cli.Sci. 25 , 123-142 (1963)

27. DENGLER, H.J.: Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Trtium-markiertem 1-(3,5-Dihydroxyphenyl-)-2-isopropylaminoäthanol (ALUPENT®)
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak.exp.Path. 255,9-10 (1966)

28. DIETZ, R., G.J. MAST, A. SCHÖMIG, J.B. LÜTH and W.RASCHER: Reversal of renal hypertension: effects of renin, salt and water balance
Klin.Wschr. 56 (Suppl.I) , 23-29 (1978)

29. DORNIER, A., J. GENEST, R. BOUCHER, W. NOWACZYSNKI, W. ROJO-ORTEGA, O. KUCHEL and P. GRANGER: Effect of propranolol on plasma-renin-activity, renal cortex renin and adrenal and brain isorenins in rats (39069)
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 150 , 521-524 (1975)

30. DOUGLAS, W.W., T. KANNO and S.R. SAMPSON: Effects of acetylcholine and other medullary secretagogues and antagonists on the membrane potetial of adrenal chromaffine cells: An analysis employing techniques of tissue culture
J.Physiol. (Lond.) 188 , 107-120 (1967)

31. DOYLE, A.E., S. DUFFY and G.J. MACDONALD: Exchangeable sodium in experimental hypertension in rats
Clin.Sci.Mol.Med. 51 , 133-135 (1976)

32. EDELMANN, R, and P.M. HARTROFT: Localization of renin in iuxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of fluorescent-antibody technique
Circ.Res. 9 , 1069-1077 (1961)

33. EHRLICH, P.: On immunity with special reference to cell life
Proc.Roy.Soc.Lond.(Biol.) 66 , 424-448 (1900)

34. ENGELHARDT, A., W. HOEFKE und H. WICK: Zur Pharmakologie des Sympathikomimetikums 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-2-isopropylaminiaethan
Drug Res. 11 , 521-525 (1961)

35. FARR, W.C. and G. GRUPP: Ganglionic stimulation: mechanisms of the positive inotropic and chronotropic effects of angiotensin
J.Pharmacol.Exptl.Therap. 177 , 48-55 (1971)

36. FINNERTY,F, Jr.: Hemodynamics of angiotensin in man
Circ. 25 , 255-258 (1962)

37. FLECKENSTEIN, A., H.J.DÖRING und H. KAMMERMEIER: Einfluß von Beta-Rezeptoren-Blockern und verwandten Substanzen auf Erregung,Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser
Klin.Wschr. 46 , 343-351 (1968)

38. FOLKOW, B.: Structural, myogenic, hormonal and nervous factors controlling peripheral resistance
In: Hypotensive Drugs, Ed. by M. HARRINGTON, PPL, 1956 pp. 163-174

39. FOLKOW, B., G, GRIMBY and O. THULESIUS: Adaptive structural changes of the vasculare wall in hypertension and their relationship to the control of peripheral resistance
Acta Physiol.Scand. 44 , 255-272 (1958)

40. FOREMAN, B.H. and P.J. MULROW: Suppression of plasma renin activity by propranolol : correaltion with plasma propranolol levels
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 146 , 530-33 (1974)

41. FORSYTH, R.P., B.I. HOFFBRAND and K.L. MELMON: Hemodynamic effects of angiotensin in normal and stressed monkeys
Circulation 44 , 119-129 (1971)

42. FREER, R.J.: Calcium and angiotensin tachyphylaxis in rat uterine smooth muscle
Am.J.Physiol. 228 , 1423-1430 (1975)

43. FURCHGOTT, R.F.: Receptors for sympathicomimetic amines
In: Adrenergic Mechanisms, Eds.: VANE, J.R., G.E.W. WOLSTELHOLME and M. O'CONNOR ;J.&A. CHURCHILL, LONDON 1960 pp. 246-252

44. GANTEN, D. and G. STOCK: Humoral and neurohumeral aspects of blood pressure regulation: Focus on angiotensin
Klin.Wschr. 56 (Suppl.I) 31-41 (1978)

45. GAVRAS, H., W.B.C. BROWN, J.J. BROWN, A.F. LEVER, A.L. LINTON, R.F. MAC ADAM, G.P. MC NICOL, J.I.S. ROBERTSON and R.F. WARDROP: Microangiopathic hemolytic anemia and the development of the malignant phase of hypertension
Circ.Res. 28/29 (Suppl.II) 127-141 (1971)

46. GEBHARD, W., H. REINDELL, K. KÖNIG und C. BÜCHNER: Herz- und Kreislaufdynamik nach medikamentöser Beta-Rezeptoren-Blockade
Verh.dtsch.Ges.Kreisl.Forsch. 31 , 99-107 (1965)

47. GOORMAGHTIGH, N.: Existence of an endocrine gland in the media of the renal arterioles
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 42 , 688-689 (1939)

48. GROBHECKER, H., D. HELLENBRECHT, D. PALM und K. QUIRING: Adrenalin und Noradrenalin, Sympathikomimetika und sypatholytische Pharmaka
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Hrsg.: FORTH,W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL Wissenschaftsverlag BI Mannheim 1975, Seite 106-135

49. GROSS, F., K.D. BOCK und H.TURRIAN: Untersuchungen über die Blutdruckwirkung von Angiotensin
Helv.Physiol.Acta 19 , 42-57 (1961)

50. GROSS, F. and K.D. BOCK: Some contributions to the pharmacology of sythetic angiotensin
Circulation 25 , 193-202 (1962)

51. HABER, E., T. KOERNER, L.B. PAGE, K. KLIMAN and A. PURNODE: Application of a radioimmunoassey for angiotensin I to the physiologic measurement of plasma renin activity in normal human subjects
L.Clin.Endocri.Metab. 29 , 1349-1355 (1969)

52. HAYDUK, K.: Plasmatisches und extraplasmatisches Renin
Habilitationsschrift, THIEME Verlag Stuttgart 1975

53. HELFANT, R.H., M.V. HERMAN and R. GORLIN: Abnormalities of left ventricular contraction induced by beta-adrenergic blockade
Circulation 43 , 641-647 (1971)

54. HELMCHEN,U.: Der relative Reninsmus als ein pathogenetisches Prinzip (Eine tierexperimentelle Studie)
Habilitationsschrift Tübingen 1973

55. HOFBAUER, K.G., A. KONRADS, K. SCHWARZ and U. WEBER: Role of cyclic-AMP in the regulation of renin release

from the isolated perfused rat kidney
Klin.Wschr. 56 (Suppl.1) , 51-59 (1978)

56. INAGAMI, T. and K. MURAKAMI: Pure renin: Isolation from hog kidney and characterization
J.Biol.Chem. 252 , 2978 (1977)

57. JÄHRHULT, J.: Comparative effects of angiotensin and norepinephrine on resistance, capacitance and precappilary sphincter vessels in cat sceletal muscle
Acta Physiol.Scand. 81 , 315-324 (1971)

58. JOHNS, E.J. and B. SINGER: Specifity of blockade of renal renin release by propranolol in the cat
Clin.Sci.Mol.Med. 47 , 331-343 (1974)

59. JOHNSON, W.P. and R.A. BRUCE: Hemodynamic and metabolic effects of angiotensin II during rest and exercise in normal healthy subjects
Am.Heart J. 63 , 212-218 (1974)

60. KATZ, A.M., D.J. REPKE, M. TADA and S. CORKEDALE: Propranolol induced inhibition of cardiac microsomal calcium uptake, calcium binding and epinephrine stimulated adenylat-cyclase
Cardiovas.Res. 8 , 541-549 (1974)

61. KEIM, K.L. and E.B. SIGG: Activation of central sympathetic neurons by angiotensin II
Life Sci. 10 , 565-574 (1971)

62. KHAIRALLAH, P.A., I.H. PAGE, F.M. BUMPUS and R.K. TURTAR: Angiotensin tachyphylaxis and its reversal
Circ.Res. 19 , 254-274 (1966)

63. KRASNEY, J.A., F.T. PANDLER, P.M. HOGAN, R.F. LOWE and W.B. YOUMAS: Peripheral adrenergic basis for cardioaccelerator action of angiotensin
Am.J.Physiol. 211 , 1447-1450 (1966)

64. KRASNEY, J.A., J.L. THOMPSON AND R.F. LOWE: Cardia effects of angiotensin injections into perfused right coronary artery
Am.J.Physiol. 213 , 134-138 (1967)

65. LANDS, A.M., A.ARNOLD, J.P. MCAULIFF, F.P. LUDUENA and J.G. BROWN: Differentiation of receptor systems activated by sympathicomimetic amines
Nature (Lond.) 214 , 597-598 (1967)

66. LANGLEY, J. N.: On the reaction of cells and of nerve endings to certain poisons chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare
J.Physiol. (Lond.) 33 , 374-413 (1905)

67. LEENEN, F.H.H. and W.DEONG: Plasma renin and sodium balance during development of moderate and severe renal hypertension in rats
Circ.Res. 36 (Suppl.I) 179-186 (1975)

68. LUNDGREN, Y.: Adaptive changes of cardiovasculare design in spontaneous and renal hypertensive rats
Acta Physiol.Scand. Suppl.408 , 1-62 (1974)

69. LYDTIN, H. und G. LOHMÖLLER: Beta-Rezeptoren-Blocker AESOPUS- Verlag 1977,Seite 37-46

70. MENARD, J. and K.J. CATT: Measurement of renin activity, concentration and substrate in rat plasma by radio-immunu-assey of angiotensin I
Endocrinology 90 , 422-430 (1972)

71. MEYER, P., A. PAPADIMITROU and A. WORCEL: Specific supersensivity of smooth muscle to angiotensin II after nephrektomie
Brit.J.Pharmacol. 51 , 435-439 (1974)

72. MIKSCHE, L.W., U. MIKSCHE and F. GROSS: Effect of sodium restriction on renal hypertension and on renin activity in the rat
Circ.Res. 27 , 973-984 (1970)

73. MÖHRING, J., H.J. NÄUMANN, B. MÖHRING, A. PHILLIPI and F. GROSS: Sodium balance and plasma renin activity in renal hypertensive rats
Europ.J.Clin.Invest. 1 , 384 (1971)

74. MÖHRING, J., B. MÖHRING, H.J. NÄUMANN, A. PHILLIPI, E. HOMSY, H. ORTH, G. DAUDA, S. KAZDA and F. GROSS: Salt and water balance and renin activity in renal hypertension of rats
Am.J.Physiol. 228 , 1847-1855 (1975)

75. MÖHRING, J., M. PETRI, M. SZOKOL, D. HAACK and B. MÖHRING: Effects of saline drinking on malignant course of renal hypertension in rats
Am.J.Physiol. 230 , 849-857 (1976)

76. MOORE, A.F. and P.A. KHAIRALLAH: Further studies on angiotensin tachyphylaxis
J.Pharmacol.Exp.Therap. 197 , 575-581 (1976)

77. MOORE, A.F., M.F. BUMPUS and P.A. KHAIRALLAH: New approaches to the study of angiotensin tachyphylaxis
Mayo Clin.Proc. 52 , 446-448 (1977)

78. MUELLER, H.S., J.J. GREGORY, S. GIANELLI Jr. and S.M. AYRES: Systemic hemodynamic and myocardial metabolic effects of isoproterenol and angiotensin after open-heart surgery
Circulation 42 , 491-500 (1970)

79. MUNDAY, K.A., A.R. NOBLE and B.P. ROWE:Differential actions of anaesthetic agents on the pressor potency of angiotensin I and II in the rabbit
Proc.Physiol.Soc. 276 , 57-57 (1977)

80. NIES, A.S., G.H. EVANS and D.G. SHAND: Reginal hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in the unanaesthetized primate
Am.Heart J. 85 , 7-102 (1973)

81. NOLAN, J.P., L.A. COBB and J.J. THOMPSON: Circulatory responses to angiotensin in man
Clin.Pharmacol.Therap. 8 , 235-242 (1967)

82. OATES, H.F. and G.S. STOKES: Renin stimulation caused by blood collection techniques in the rat
Clin.Exp.Pharmacol.Physiol. 1 , 495-501 (1974)

83. PAGE, I.H. and O.M. HELMER: A crystalline pressor substance (Angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator
J.Exp.Med. 71 , 29-42 (1961)

84. PAGE, I.H. and F.M. BUMPUS: Angiotensin
Physiol.Rev. 41 , 331-390 (1961)

85. PAGE, I.H. and F. OLMSTEAD:Hemodynamic effects of angiotensin, norepinephrine and bradykinin continously measured in unanaethetized dogs
Am.J.Physiol. 201 , 92-96 (1961)

86. PAGE, I.H. and F.M. BUMPUS: Angiotensin
In: Handbook of experimental pharmacology Vol. 37
New York SPRINGER 1974

87. PAIVA, T.B., L. JULIANO, V.L.A. NOUAIHETAS and A.C.M. PAIVA: The effect of ph on tachyphylaxis to angiotensin peptides in the isolated guinea pig ileum and rat uterus
Europ.J.Pharmacol. 25 , 191-196 (1974)

88. PARKER, J.O., R.O. WEST and S. DIGIORGI: Hemodynamic effects of propranolol in coronary heart disease
Am.J.Cardiol. 21 , 11-19 (1968)

89. PASQUALE DE, N.P. and G.E. BURCH: Effect of angiotensin II on the intact forearm veins of man
Circ.Res. 13 , 239-245 (1961)

90. PEACH, M.J.: Renin-angiotensin-system: Biochemistry and mechanisms of action
PhysiolRev. 57 , 313-370 (1977)

91. PEART, W.S.: The kidney as an endocrine organ
Lancet I 543-548 (1977)

92. PICKERING, G.W. and M. PRINZMETAL: Experimental hypertension of renal origin in the rabbit
Clin.Sci. 3 , 357-368 (1938)

93. PETERS-HAEFELI, L., E.J. KIRCHERTZ and R. BALLY: The mechanism of augmentation of the pressor response to angiotensin and to adrenaline by ß-blocking agents in the rat
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 300 ,107-113 (1977)

94. PETTINGER, W.A., M. MARCHELLE and L. AUGUSTO: Renin suppression by DOC and NaCl in the rat
Am.J.Physiol. 221 , 1071-1074 (1971)

95. PETTINGER, W.A., K. TANAKA, K. KEETON, W.B. CAMPBELL and S.N. BROOKS: Renin release, an artefact of anaestesia and its implications in rats
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 148 , 625-630 (1975)

96. POISNER, A.M. and W.W. DOUGLAS: The need for calcium in adrenomedullary secretion evoced by biogenic amines, polypeptides and muscarine agents
Pro.Soc.Exptl.Biol.Med. 123 , 62-64 (1966)

97. RASCHER, W., J.F.E. MANN, A. SCHÖMIG, R. DIETZ and J.B. LÜTH: Effects of ß-adrenergic blocking agents on peripheral vascular resistance
Klin.Wschr. 56 (Suppl.I) , 87-90 (1978)

98. REID, J.A.: Is there a brain-renin-angiotensin-system ?
Circ.Res. 41 , 147-153 (1977)

99. RISLER, N.R., S.F. RABITO, R.E. ORTEGO, B.N. SPITZ, M. DAFFRA and A. BINIA: Changes in pressor activity of angiotensin II induced by pentolinium and phenobarbital in rats
Acta Physiol.Latinoam. 24 , 535-538 (1974)

100. ROBINSON, R.L.: Stimulation of the catecholamine output of the isolated perfused adrenal gland of the dog by angiotensin and bradykinin
J.Pharmacol.Exptl.Therap. 156 , 252-257 (1967)

101. ROSE, J.C., P.A. KOT, J.N. COHN, E.D. FROIS and G.E. ECKERT: Comparison of the effects of angiotensin and noradrenaline on pulmonary circulation, systemic arteries and veins and systemic capacity in the dog
Circulation 25 , 247-253 (1962)

102 SAMWER, K.F., M. SCHREIBER, M. MOHLZAHN and W. OELKERS: Pressor effect of angiotensin II in sodium replete and deplete rats
Pflügers Archiv 346 , 307-318 (1974)

103. SENARCLENS DE, C.F., C.E. PRICAM, F.D. BANICHAHI and M.B. VALLOTTON: Renin synthesis, storage and release in the rat: A morphological and biochemical study
Kid.Int. 11 , 161-169 (1977)

104. SIVERTSSON, R.: The hemodynamic importance of structural vascular changes
Acta Physiol.Scand.Suppl. 343 , 3-56 (1970)

105. SLACK, B.L. and J.M. LEDINGHAM: The influence of sodium intake on the pressor response to angiotensin II in the unanaesthetized rat
Clin.Sci.Mol.Med. 50 , 285-291 (1976)

106. STARKE, K.: Beziehungen zwischen dem Renin-Angiotensin System und dem vegetativen Nervensystem
Klin.Wschr. 50 , 1069-1081 (1972)

107. STASZEWSKA-BARCZAK, J. and J.R. VANE: The release of catecholamines from the adrenal medulla by peptides
Brit,J.Pharmacol. 30 , 655.667 (1967)

108. STONDER, P.A. and R.C. WATHEN: Augmented vascular response of the nephrektomized rat to angiotensin
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 141 , 548-551 (1972)

109. SWALES, J.D. and H. THURSTON: Sodium restriction and inhibition of the renin angiotensin system in renovascular hypertension in the rat
Clin.Sci.Mol.Med. 52 , 371-375 (1977)

110. TARAZI, R.C. and H.P. DUSTAN: Beta-adrenergic blockade in hypertension
Am.J.Cardiol. 29 , 633-640 (1972)

111. THURSTON, H. and J.D. SWALES: The role of sodium restriction in Goldblatt-2-hypertension in the rat
Clin.Sci.Mol.Med. 51 , 125-127 (1976)

112. THURSTON, H. and J.D. SWALES: Influence of sodium restriction upon two models of renal hypertension
Clin.Sci.Mol.Med. 51 , 275-279 (1976)

113. TIGERSTEDT, R. und P.G. BERGMANN: Niere und Kreislauf
Scand.Arch.Physiol. 8 , 223-271 (1898)

114. TOBIAN, L., K. COFFEE and P. MCCREA: Contrasting exchangeable sodium in rats with different types of Goldblatt hypertension
Am.J.Physiol. 217 , 458-460 (1969)

115. TOBIAN, L.: How sodium and the kidney relate to the hypertensive arteriole
Fed.Proc. 33 , 138-142 (1974)

116. ULRYCH, M., E.D. FRÖHLICH, H.P. DUSTAN and I.H. PAGE: Immediate hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normo- and hypertensive man
Circulation 37 , 411-416 (1968)

117. VECSEI, P., E. HACKENTHAL und D. GANTEN: The renin-angiotensin-aldosterone-system: Past, present and future
Klin.Wschr. 56 (Suppl.I) 5-21 (1978)

118. WEBER, M.A., I.R. THORNELL and G.S. STOKES: Effect of hemorrhage with and without fluid replacement on PRA
Am.J.Physiol. 225 , 1161-1164 (1973)

119. WILSON, C. and F.B. BYROM: Renal changes in malignant hypertension: Experimental evidence
Lancet I 136-139 (1939)

120. YAMAMOTO, J. and A. SEKIYA: On the pressor action of propranolol in the rat
Arch.Int.Pharmacodyn. 179 , 372-379 (1969)

121. YAMAMOTO, J. and A. SEKIYA: Further studies on the pressor action of propranolol in the rat
Arch.Int.Pharmacodyn. 198 , 347-354 (1972)

122. YAMAMOTO, J. and A. SEKIYA:
Differences in the cardiac and pressor responses to propranolol of rats and guinea pigs
Japan.J.Pharmacol. 24 , 253-259 (1974)

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. G. Liebau möchte ich besonders danken für die Überlassung des Themas, für seine Unterstützung bei der Durchführung der Experimente und für die anregenden Diskussionen während der Abfassung der Arbeit.

Herrn Dr. Dr. J. Beyer und Frl. G. Straub danke ich für ihre wertvolle Hilfe bei der radioimmunologischen Bestimmung der Plasma-Renin-Konzentration.

Lebenslauf

Am 19. Januar 1954 wurde ich, Eckhard Peter Kromer, als Sohn des Rolf Albert Kromer und der Marianne Helene Kromer, geborene Lutz, in Reutlingen / Baden-Württemberg geboren.

Die Grundschule absolvierte ich zunächst in Stuttgart (Wagenburgschule) und nach einem Wohnungswechsel in Leonberg (Spitalschule). Am 27. April 1965 trat ich in das Albert-Schweitzer-Gymnasium in Leonberg ein. Nach Gründung des Johannes-Kepler-Gymnasiums wechselte ich am 1. August 1968 in dieses über und legte dort am 4. Juni 1973 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1973/74 immatrikulierte ich mich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen für das Fach Theoretische Medizin und legte am 26. März 1976 die ärztliche Vorprüfung ab.
Das Praktische Jahr meiner Ausbildung absolvierte ich vom 15. 10. 1979 bis zum 20. 9. 1980 am Katharinenhospital der Stadt Stuttgart (Innere Medizin , Chirurgie) und am Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen (Wahlfach Radiologie).

Die ärztliche Prüfung legte ich am 15.10.1980 ab.